AVANCES

Revista de Divulgación Médico Científica

Hospital San José Tec de Monterrey

VOLUMEN 3 • NÚMERO 6 • MAYO | AGOSTO 2005

Trayectoria Médica

Dr. César Tijerina Sánchez: Un profesional congruente con su pensamiento y obra

Medicina Interna

Alzheimer: La enfermedad del Siglo XXI

Neurocirugía

Transformación maligna de los astrocitomas de bajo grado: Implicaciones pronósticas

Gineco-Obstetricia

Conocimiento y aplicación de estrategias para la prevención de la enfermedad neonatal temprana por streptococcus grupo B en el área metropolitana de Monterrey, Nuevo León

Pediatría

Síndrome nefrótico de cambios mínimos: Actualidad

Oftalmología

Riesgo de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética

Maculopatía relacionada a la edad

Otras especialidades

RADIOLOGÍA
Tratamiento de pseudo-aneurisma femoral post cateterismo mediante inyección percutánea de trombina guiada por ultrasonido

Educación Médica

Relevancia de la ética y el profesionalismo en la formación médica

Humanidades Médicas

La carta

ISSN 1665-6237 • Registro Postal. PUBLICACIONES • PP19-0021 • Autorizado por SEPOMEX

Hospital San José Tec de Monterrey

CUERPO MEDICO HOSPITAL SAN JOSE

TECNOLÓGICO DE MONTERREY Escuela de Medicina

MENSAJE EDITORIAL

• Dr. Román González Ruvalcaba[1]

La capacidad de transformar y de generar nuevas formas y modelos de operación y de transmisión del conocimiento permite a las organizaciones afrontar y responder a las demandas de la sociedad actual.

Nuestras instituciones, conscientes de la necesidad de ser innovadoras, viven en un estado de mejora continua que ha elevado sus estándares de calidad y les ha llevado a obtener resultados significativos y logros exitosos.

Este año el Hospital San José Tec de Monterrey obtuvo la Recertificación emitida por el Consejo de Salubridad General (periodo febrero 2005 - febrero del 2008).

Esta certificación nacional es muy importante porque avala que nuestra estructura, procesos y resultados cumplen con los requerimientos nacionales e internacionales que la certificación exige.

Por su parte, la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, por sexta ocasión obtuvo el primer lugar en el Examen Nacional de Aspirantes a Residencias Médicas aplicado en el 2004.

Esto significa que los aspirantes a cursar una especialidad médica mejor preparados del país son los egresados de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.

El promedio general de nuestros alumnos estuvo por encima del promedio nacional.

La Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey está comprometida con el desarrollo de nuevos proyectos e infraestructura que apoye la formación de mejores profesionales en el área de la salud, y por ello está trabajando en la construcción del Centro de Investigación y Transferencia en Salud, o "CITES", el cual será utilizado para recibir, actualizar y trasmitir conocimientos en forma eficaz a los médicos especialistas en el país y en América Latina; así como también para la investigación y generación de nuevos conocimientos. Una de las áreas importantes del CITES será también el Centro de Destrezas Quirúrgicas, Médicas y Cardiovasculares que se ubicará en esta nueva edificación.

Y la Fundación Santos y De la Garza Evia, asociación de Beneficencia Privada, en el cumplimiento de su compromiso social con la atención médica a personas de escasos recursos motivó a instituciones privadas y públicas a unir sus esfuerzos para construir el Centro de Atención Médica Santos y De la Garza Evia, ubicado en la Colonia San Gilberto en el Municipio de Santa Catarina, N.L.

Este Centro, el cual ya fue inaugurado, brinda atención médica con tecnología de vanguardia a los sectores más desprotegidos de la sociedad, en su primera etapa ofrece servicios médicos en el área de Oftalmología, y próximamente en las áreas de Medicina Interna, Familiar, Ginecología, Obstetricia y Pediatría. Es una muestra de cómo la unión desinteresada de diferentes organizaciones da vida a un proyecto de enormes proporciones para el beneficio de la comunidad más necesitada.

Es así como nuestras instituciones refrendan su compromiso con la sociedad, cada una de ellas busca, aporta y genera nuevas y mejores oportunidades de desarrollo y crecimiento; con la visión y misión de ser mejores y de emprender proyectos que sean fructíferos no sólo para ellas mismas, sino también para los distintos grupos de la población que se benefician directamente con sus logros.

A través del fortalecimiento y la innovación el Hospital San José Tec de Monterrey, la Escuela de Medicina y la Fundación Santos y De la Garza Evia se afrontan nuevos retos y se anticipan a las necesidades de quienes depositan su confianza en ellos.

1 Dirección del Departamento de Cirugía, Hospital San José Tec de Monterrey.

COMITÉ EDITORIAL

Dirección General de la Revista:
Lic. Norma Herrera Ramírez

Director Ejecutivo de la Revista:
Dr. Pedro Ramos Contreras

Coordinación General Revista Avances:
Lic. Jorge Villarreal Villarreal

Consejo Editorial:
Dr. Francisco G. Lozano Lee
Dr. Ricardo Rodríguez Campos
Dr. Román González Ruvalcaba
Dr. Carlos Díaz Olachea
Dr. Juan Mauro Moreno Guerrero
Dr. Horacio González Danés
Dr. Pedro Méndez Carrillo
Dr. Jorge M. Fernández de la Torre
Dr. Enrique Saldívar Ornelas
Dr. Arturo Barahona Iglesias
Dr. Javier Valero Gómez
Dr. Francisco X. Treviño Garza

Coordinación de Revisión Editorial:
Dr. Federico Ramos Ruiz
Dr. Manuel Pérez Jiménez
Dr. Jorge E. Valdez García

La Fundación Santos y De la Garza Evia agradece al Consejo Consultivo del Congreso de Investigación del Hospital San José Tec de Monterrey que apoya al Comité Editorial en la realización de esta revista.

Auspiciado por:

Fundación Santos y De la Garza Evia
Institución de Beneficencia Privada

Hospital San José Tec de Monterrey
avances@hsj.com.mx

Hospital San José Tec de Monterrey

Director General:
Ing. Ernesto Dieck Assad

Director Médico de Planeación:
Dr. Javier Valero Gómez

Director Médico de Operación:
Dr. Francisco X. Treviño Garza

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Director
Dr. Martín Hernández Torre

Director de Pregrado
Dr. Ángel N. Cid García

Director de Posgrado e Investigación
Dr. Víctor M. Uscanga Vicarte

Cuerpo Médico del Hospital San José Tec de Monterrey

Presidente
Dr. Plácido E. Jiménez Sánchez

Vicepresidente
Dr. Manuel Elizondo Salinas

Presidente del Comité de Enseñanza y Educación Médica Continua
Dr. Horacio González Danés

Coordinación Financiera:
Lic. Ariadna Bozada Cuesta

Colaborador de Coordinación Financiera:
C.P. Esther Martínez Hernández

Coordinación de Acervo Científico
Lic. Alejandro Suárez Martínez

Colaborador de Acervo Científico
Lic. Graciela Medina Aguilar

Producción y corrección editorial:
Lic. Nohemi Dávila Garza
Lic. Sara González Saldaña

Diseño y corrección editorial:
D.G. Miguel Flores
Lic. Adriana Garduño García

La revista AVANCES es medio oficial del Hospital San José Tec de Monterrey. Reserva de derechos expedido por el Instituto Nacional del Derecho de Autor No. 04-2003-040912075900-102. Certificado de Licitud de Título y Certificado de Licitud de Contenido de la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas (SEGOB) en trámite. Autorizada por SEPOMEX como PUBLICACIONES. Registro Postal PP19-0021. El contenido de los artículos firmados es responsabilidad de sus autores. Todos los derechos están reservados de acuerdo a la Convención Latinoamericana y la Convención Internacional de Derechos de Autor. Ninguna parte de esta revista podrá ser reproducida por medio alguno, incluso electrónico, ni traducida a otros idiomas, sin la autorización escrita de sus editores.

CONTENIDO

6 Trayectoria Médica

Dr. César Tijerina Sánchez
Dr. Oscar de la Garza Lozano y Dr. Hernán C. Flores Carlos

7 Medicina Interna

Alzheimer: La enfermedad del Siglo XXI
Dr. Amador Ernesto Macías Osuna

15 Neurocirugía

Transformación maligna de los astrocitomas de bajo grado: Implicaciones pronósticas
Dr. Enrique Caro Osorio, Dr. Mario Castillo Sang, Dr. Julio C. Rojas

22 Gineco-Obstetricia

Conocimiento y aplicación de estrategias para la prevención de la enfermedad neonatal temprana por streptococcus grupo B en el área metropolitana de Monterrey, Nuevo León
Dr. Enrique Saldívar Ornelas, Enrique Soto Medina, Marcela Sandoval Garza, María de Lourdes Quintanilla Dieck, Paola Gómez Albores

29 Pediatría

Síndrome nefrótico de cambios mínimos: Actualidad
Dr. Pedro Ramos Contreras, Christian I. Villeda Sandoval

33 Oftalmología

Riesgo de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética
Melissa Rodríguez-Villanueva, Beatriz Eugenia Patiño, Oscar Ron-Echeverría, Paulina Trigo, Sharon Lorena Herrera-Cifuentes, Dr. Jorge E. Valdez García

Maculopatía relacionada a la edad
Dr. Patricio J. Rodríguez Valdés

40 Otras especialidades

RADIOLOGÍA
Tratamiento de pseudo-aneurisma femoral post cateterismo mediante inyección percutánea de trombina guiada por ultrasonido
Dr. Miguel Angel Carrillo Martínez

43 Educación Médica

Relevancia de la ética y el profesionalismo en la formación médica
Dra. Claudia E. Hernández Escobar, Dr. Luis A. González González, M.P.S.S. Daniel Dávila Bradley

48 Humanidades Médicas

La carta
Dr. Carlos Zertuche Zuani

TRAYECTORIA MÉDICA

Dr. César Tijerina Sánchez:
Un profesional congruente con su pensamiento y obra

Colaboradores:
• Dr. Oscar de la Garza Lozano[1] y Dr. Hernán C. Flores Carlos[2]

Si después de nuestra vida nos pudieran recordar con una sola palabra, la indicada para evocar a César Tijerina Sánchez sería: congruencia.

Quienes lo conocimos recordamos que avivó en nosotros la decisión, la entrega y la templanza; siempre estaba en la búsqueda de ser el mejor.

En 1985 se especializó en Oncología en el Centro Médico Nacional, en la Ciudad de México, y logró consolidar los conocimientos al lado del Dr. Román Torres Trujillo; dominó la patología mamaria y fue un experto de la materia. Fue Jefe del Departamento de Ginecología del Hospital San José Tec de Monterrey, y Presidente de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia, hoy el Colegio de Ginecología y Obstetricia de Monterrey. Inquieto, rebelde, convencido del respeto al médico, pugnó por los aranceles más adecuados dentro del Colegio.

En lo profesional, su carisma y talento fueron reconocidos; su capacidad como cirujano siempre provocó la admiración de sus colegas, quienes recuerdan con gusto que disfrutaban trabajar con él en la sala de operaciones.

Su trato con pacientes y familiares era de lo más fino y elegante; un "caballero" de la medicina, un "clásico", dirían otros. Aun en las situaciones más difíciles siempre conservó la calma y la serenidad dando a sus enfermos la seguridad y la tranquilidad de la perfecta atención.

No había tema de su especialidad que no conociera, todo lo sabía y lo había leído; además era un asiduo lector de Borges, Benedetti, Vargas Llosa, Yourcenar, Kundera, García Márquez, Saramago, entre otros; el mismo César comentaba que cuando tenía dudas existenciales siempre recurría a releer "El Quijote", libro que permaneció siempre en el buró de su cama.

En lo personal, se caracterizaba por tener principios e ideales a toda prueba; era frontal y sin compromisos, manifestaba la libertad que sólo otorga la unidad de pensamiento y comportamiento; sus virtudes humanas lo hicieron sobresalir y le retribuyeron con gran estima de maestros, colegas, pacientes, alumnos, y de todos los que tuvieron la oportunidad de convivir con él.

Su discurso y actuar siempre se mantuvieron en sintonía con lo que aprendió de sus padres y de su educación; sus principios fueron producto de su gran sensibilidad por el ser humano, su esencia era ayudar.

En el ámbito familiar fue un esposo y padre amoroso, siempre pendiente de padres, hermanos y demás familiares.

Como amigo siempre podías contar con él para lo grande y lo pequeño, un ser humano confiable, cálido, siempre con un chascarrillo oportuno -de su natal Sabinas- le daba la verdadera dimensión a los acontecimientos; muy bueno para el básquet y la convivencia.

César nos deja un hueco que no se podrá llenar, pero nos deja también su legado: la unidad de mente y acción, la congruencia entre el pensar y obrar.

Las personas como César no se van, viven siempre en nuestros corazones.

Correspondencia:
Departamento de Comunicación,
Hospital San José Tec de Monterrey
avances@hsj.com.mx

1 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital San José Tec de Monterrey.
2 Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Hospital San José Tec de Monterrey.

MEDICINA INTERNA

Alzheimer: La enfermedad del Siglo XXI

• Dr. Amador Ernesto Macías Osuna[1]

La enfermedad de Alzheimer (EA) es un padecimiento cerebral relacionado con el envejecimiento, hasta el momento es irreversible y se presenta gradualmente. Se manifiesta con pérdida de la memoria, cambios de la conducta y la personalidad, y deterioro en las habilidades del pensamiento; se considera que esto se debe a la pérdida de las conexiones neuronales y eventualmente a la muerte de las mismas.

El curso del padecimiento varía de persona a persona, sin embargo, se habla de un promedio de vida de 8 a 10 años a partir de que se realiza el diagnóstico, aunque hay casos que han presentado hasta 20 años de evolución. Generalmente la mayoría de los pacientes con EA inician los síntomas después de los 60 años y van progresando de una pérdida gradual de la memoria reciente a una pérdida severa de la función mental.

El riesgo de padecer EA se incrementa con la edad, aunque es bien sabido que estos síntomas, como los de otras demencias, no son parte de un envejecimiento normal, sino de una afección directa del sistema nervioso central.

El impacto de la enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la demencia senil más frecuente en el 60 a 70% de los casos y ésta se ha convertido en el tercer problema de salud mundial, principalmente en los países desarrollados, detrás de los problemas cardiovasculares y el cáncer, por lo tanto, se ha convertido en una de las prioridades de salud dado su enorme impacto en el individuo, sus familias, el sistema de salud y en la sociedad en general.

En términos globales existen en el mundo aproximadamente 20 millones de personas con demencia, corresponden aproximadamente de 4 a 5 millones en Estados Unidos, 5 a 6 millones en Europa, sin contar a los países de la ex Unión Soviética, 8 a 10 millones en Asia, 3 a 4 millones en América Latina, y se carece realmente de información confiable en África.

La prevalencia en múltiples estudios se va incrementando al doble cada cinco años a partir de los 65 años. Es importante comentar que desgraciadamente la mayoría de la información epidemiológica que se realiza en América Latina, incluyendo México, procede de extrapolaciones derivadas de información numérica con origen en Estados Unidos y Europa donde se han realizado los estudios más exhaustivos. Así en nuestro país solamente existe un estudio confiable que se realizó en la ciudad de México, por el Dr. Luis Miguel Gutiérrez, donde se reportó una incidencia de deterioro intelectual del 4% en la población mayor de 60 años, cifra ligeramente menor al porcentaje que se refiere en los estudios internacionales mencionados del 6%.

Estos números son significativos ahora y lo serán más en el futuro próximo por el incremento importante de la llamada esperanza de vida. Actualmente, se considera que el grupo de 85 años es el que se encuentra con mayor riesgo de demencia, y se considera el grupo con más rápido crecimiento de la población en Estados Unidos. Los investigadores consideran que para el año 2050, 14 millones de estadounidenses tendrán EA si continua creciendo en la proporción actual y no se desarrollan medidas preventivas adecuadas.[1,2,3]

1 Departamento de Medicina Interna, Hospital San José Tec de Monterrey.

El creciente número de pacientes con EA y el costo de la atención por el padecimiento pone a la sociedad en una situación crítica, ya que los costos directos e indirectos por los cuidados se estima alrededor de 100 billones de dólares en Estados Unidos.[2,3,4]

¿Qué causa que el envejecimiento sano se transforme en la enfermedad de Alzheimer?

Sabemos que el envejecimiento nos lleva a una serie de cambios en todas partes del organismo, incluyendo el cerebro:

-Algunas neuronas pierden sus conexiones especialmente en áreas importantes como el aprendizaje, memoria y áreas de asociación, lo cual hace que estas neuronas puedan ser más vulnerables al daño.

-Ovillos neurofibrilares se desarrollan en las neuronas y se depositan placas de proteína beta amiloide en la parte externa de las neuronas en mayor cantidad comparativamente en quienes desarrollan la enfermedad.

-Se considera que con la edad se incrementa el daño por los radicales libres y se produce además una reacción inflamatoria.

Muchos investigadores se han enfocado a tratar de entender los cambios que se producen con el envejecimiento normal y sus efectos sobre la memoria y el pensamiento; por ejemplo, comparando a los jóvenes con los adultos mayores, estos últimos se desempeñan mejor cuando existe un mayor interés por lograr las cosas, el desempeño en memoria es igual o incluso mejor.[5,6] Otros estudios revelan que el mejor desempeño de la memoria se realiza cuando es su mejor momento del día, y al parecer se presenta en las mañanas a medida que se avanza en edad.[7] Se menciona que al entender mejor el proceso del envejecimiento cerebral los científicos podrán comprender mejor el proceso de transformación del envejecimiento sano a la EA. Y esto incluye que el conocer las etapas más tempranas del padecimiento nos pueda abrir las puertas para que los tratamientos puedan hacer más lenta la aparición de la enfermedad o detener su progresión. En los años recientes los investigadores han estudiado esta etapa temprana y la han llamado deterioro cognitivo leve.

Deterioro cognitivo leve (DCL)

Mencionábamos que conforme se avanza en edad tenemos problemas de memoria, sin embargo, en esta etapa (DCL) se considera que son mayores los problemas de lo normal. Este padecimiento no reúne los criterios para hablar de EA. En este caso hablamos solamente de problemas de memoria, sin cambios en la personalidad y sin dificultad para tomar decisiones.

Ciertos estudios estiman que hasta el 40% de pacientes con DCL pueden progresar a EA en un rango de 3 años, sin embargo, otros estudios muestran que algunos pacientes después de 8 años no han progresado a EA.[8]

Algunos científicos aseveran que el DCL es realmente la primera manifestación de la EA. En un estudio realizado por Morris en 2001,[8] en la Escuela de Medicina de la Universidad de Washington, examinaron a 404 sujetos, unos tenían DCL y otros no tenían problemas de memoria. Estos participantes estuvieron de acuerdo en tener una revaloración anual, y 42 aceptaron donar su cerebro después de su fallecimiento para ser estudiado. Los 227 participantes con DCL se clasificaron en tres grupos, de acuerdo a lo que los investigadores consideraron en base a sus pruebas de memoria, sobre el nivel de padecimiento.

Las categorías fueron “muy probable” desarrollo de demencia, “sospechoso” de demencia, y “poco probable” de demencia. Los voluntarios fueron revalorados cada año durante 9 y medio años, y después de 5 años la EA se desarrollo en 7% de los voluntarios sanos, en 20% de los individuos con “poca probabilidad”, en 36% de los considerados "sospechoso", y en 60% de los catalogados como “muy probables”. Al terminar los 9 y medio años, todos los voluntarios con la forma más severa de DCL habían desarrollado los síntomas de la EA.

El estudio de los cerebros de aquellos pacientes que habían fallecido demostró que 21 de los 25 pacientes que habían donado su tejido cerebral tenían lesiones que caracterizaban la EA. Los investigadores después de estos hallazgos consideran que el DCL se puede considerar como una etapa inicial de la EA. Se debe hacer notar que estos pacientes con

DCL fueron reclutados de las clínicas especializadas en problemas de memoria, por lo tanto, en una población abierta el diagnóstico de DCL tendría un menor valor predictivo de EA. Sin embargo, este problema ha tomado mucho interés entre los investigadores debido a que los pacientes que lo presentan desarrollan EA en un alto porcentaje en comparación con los individuos considerados sanos.[9]

Neuropsicología

Algunos investigadores sobre problemas de memoria han hecho la hipótesis que de acuerdo al trabajo realizado durante las pruebas cognitivas se podría predecir si la persona desarrollará la EA. Por ejemplo, en un estudio recientemente realizado en la Universidad de Boston estudiaron a 1076 participantes del estudio de Framingham Heart Study con pruebas cognitivas y las aplicaron cada 2 años durante 22 años.[10] Al tiempo que iniciaron el estudio los participantes tenían al menos 65 años y ninguno tenía diagnóstico de demencia o había tenido algún padecimiento cerebrovascular. Los investigadores encontraron que aquellos individuos con calificaciones bajas en ciertas áreas como aprendizaje de nuevos eventos, retención, pensamiento abstracto, memoria de evocación estaban más propensos a desarrollar EA con el paso de los años. Así mísmo los cambios en razonamiento abstracto y la capacidad para retener información verbal fueron los mejores predictores de EA con el paso de los años.

Un estudio cognitivo comparativo entre individuos sanos de la tercera edad y aquellos que presentaban alteraciones leves de la memoria, realizado por investigadores del Hospital General de Massachussets y la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard, también demostró que los estudios neuropsicológicos pueden predecir el desarrollo de EA.[11]

Así de las 20 pruebas neuropsicológicas iniciales que se utilizaron en el estudio, se concluyó que cuatro de ellas podrían ser de utilidad para diferenciar quienes con el paso del tiempo se verían afectados con la EA y quienes no. Se consideró que las pruebas de memoria, así como las pruebas de ejecución, la habilidad de razonar y tomar decisiones fueron las de mayor importancia predictiva en quienes pudieran desarrollar el problema.

Los científicos saben que la mayoría de los pacientes con demencia presentan síntomas neuropsiquiátricos como depresión, apatía e irritabilidad, y no es claro si aquellos con DCL también sufren los mismos síntomas.

La depresión y otros síntomas neuropsiquiátricos son la mayor causa de discapacidad para los pacientes y sus cuidadores, y esto contribuye a incrementar los costos en el cuidado. En la Universidad de Johns Hopkins analizaron los datos obtenidos durante 10 años del estudio de la salud cardiovascular (CHS), y se realizó el estudio de cognición para evaluar la prevalencia de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia y en el DCL.[12] En este estudio participaron 824 personas que completaron la prueba neuropsiquiátrica (NPI), la cual se considera la más adecuada para la evaluación de los síntomas neuropsiquiátricos en la demencia. De estos pacientes, 362 se consideraron que tenían demencia y 320 con DCL. De los pacientes con DCL, 43% presentaron síntomas neuropsiquiátricos en el mes previo a la evaluación; la depresión, apatía e irritabilidad fueron los más comunes. Este fue el primer estudio en una población abierta que revela síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con DCL, lo cual indica una alta prevalencia asociada a este padecimiento. El equipo de investigadores considera que este tipo de síntomas deben ser estudiados y tratados si es necesario.

El estudio de las causas de la aparición de los síntomas neuropsiquiátricos no sólo ayudará a aquellos pacientes con demencia y DCL, sino que también mejorará nuestra comprensión entre la relación del comportamiento cerebral y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA.

Basados en estos resultados y otros estudios neuropsicológicos similares, la Academia Americana de Neurología desarrolló lineamientos generales para quienes trabajan con pacientes que presentan problemas de memoria.[13] Los lineamientos clínicos recomendados para una evaluación cognitiva son el examen minimental de Folstein[14] y pruebas neuropsicológicas (enfocadas a valorar memoria, cálculo, lenguaje, juicio, etc.) aunado al monitoreo de pacientes con DCL. Estas pruebas ayudarán a los clínicos a valorar el grado de deterioro cognoscitivo, así como a detectar los signos que puedan indicar el desarrollo de una demencia.

Neuroimagen

Se han utilizado técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar si es posible identificar alteraciones estructurales en el cerebro o en su funcionamiento que nos lleven a detectar a personas en riesgo de desarrollar la EA, antes de que se presenten los síntomas de la enfermedad.

Durante los últimos años, se han publicado resultados de estudios longitudinales, y estos nos han llevado a entender mejor los cambios tempranos que se presentan en el cerebro de pacientes con EA.

Es bien conocido que la región del hipocampo es una estructura muy importante para el aprendizaje y la memoria a corto plazo, y ésta se ve afectada en estadíos tempranos de la EA. Los investigadores de la Clínica Mayo documentaron la atrofia del hipocampo por primera vez por medio de la RM seriada en pacientes con DCL.[15] En este estudio se hicieron tres grupos: aquéllos que estaban cognitivamente sanos, con DCL y con probable EA. A cada participante se le realizó una resonancia al inicio del estudio y otra durante el transcurso del estudio. Se midió en cada sujeto el porcentaje del cambio en el volumen del hipocampo. En el estudio se demostró que aquéllos que tenían una mayor pérdida de volumen tenían un mayor deterioro clínico, a diferencia de los que permanecieron clínicamente estables. Estos resultados correlacionaron los cambios en el volumen del hipocampo con los cambios en el estado cognitivo de los sujetos. Los resultados también sugieren la posibilidad de distinguir los que se mantendrán estables, de los que se deteriorarán, ya sean los sujetos que mostraron síntomas tempranos, como en los que no presentaron síntomas. De este estudio también se concluyó que la medida del volumen del hipocampo podrá ser útil para monitorear la eficacia de las intervenciones terapéuticas tanto para la progresión como la prevención de la EA en los estudios clínicos, y así mismo poder identificar a los sujetos con DCL que no progresarán a EA.

Los estudios neuropatológicos han mostrado que las neuronas de la corteza entorrinal (CE) mueren aun antes que las del hipocampo.[16,17] Varios estudios de RM han mostrado que los pacientes con EA y DCL tienen disminuido el volumen de la corteza entorrinal a diferencia de los adultos mayores considerados cognitivamente normales. Algunos investigadores han encontrado que el cambio en el volumen de la corteza entorrinal es el mejor pronóstico para distinguir aquellos pacientes con EA de los que presentan DCL.[18] Otros han encontrado que es mejor delator de la conversión a demencia de sujetos con DCL, el volumen de la corteza entorrinal que el del hipocampo.[19]

El equipo de investigadores de la Escuela de Medicina de la Universidad de Nueva York publicó el primer estudio longitudinal con PET en individuos cognitivamente sanos que se deterioraron a DCL.[20] En este estudio se encontró que el mejor revelador de la conversión de un estado cognitivo normal a DCL era una disminución en el metabolismo de la glucosa en la corteza entorrinal. Estos cambios en la corteza entorrinal se observaron antes de que se presentaran los síntomas de deterioro cognitivo y anterior a presentar disminución del metabolismo en otras partes del cerebro.

Un metabolismo reducido de la glucosa en la corteza entorrinal pudo predecir el deterioro cognitivo en el 83% de los participantes del estudio, y el no deterioro del 85% de los participantes que se mantuvieron sanos después de tres años. En el seguimiento de las evaluaciones con PET, aquellos pacientes que progresaron a DCL mostraron también reducción en el metabolismo de la glucosa del hipocampo y corteza temporal, lo cual también se presentó en pacientes con EA.

Aquellos sujetos que presentaron deterioro cognitivo y eran portadores del alelo APOE-e4 (marcador genético para EA) mostraron una reducción marcada en el metabolismo de la glucosa en corteza temporal durante la evolución del estudio.

Marcadores biológicos y estrés oxidativo

Los científicos intentan descubrir algún marcador biológico que nos pueda indicar cambios tempranos en el cerebro asociados con EA. Un mayor conocimiento de estos marcadores (cuáles son, cómo funcionan y cómo y cuándo sus niveles cambian) ayudará a responder las preguntas sobre las causas y desarrollo de la EA y nos llevará algún día a tratamientos de prevención de EA.

El estrés oxidativo tiene influencia en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas como la EA, Parkinson, la enfermedad de Huntington y la Esclerosis Lateral Amiotrófica. En los cerebros con EA se

ha encontrado daño sobre todo en las etapas tardías, cuando están presentes las placas con proteína beta-amiloide y los ovillos neurofibrilares (hallazgos neuropatológicos característicos de EA). Sin embargo, los especialistas no tienen claro si el estrés oxidativo es la causa o el resultado de la formación de las placas con proteína beta-amiloide.

Se han medido marcadores oxidativos en líquido cefaloraquídeo en sujetos con EA, pero la mayoría de estos marcadores no han mostrado diferencia entre sujetos con EA e individuos cognitivamente sanos.[21]

Algunos investigadores sugieren que el sistema nervioso central se ve afectado por radicales libres de estrés oxidativo y pueden ser medidos por una nueva clase de lípidos llamados Isoprostanos (IP). Los IP están formados por la suma de oxígeno y lípidos. En un estudio realizado en la Universidad de Pensilvania trabajaron con ratones transgénicos (ratones que están programados para desarrollar placas beta-amiloides en el cerebro) para valorar si la acumulación de IP podría ser un biomarcador útil en la patología de las placas.[22] Durante 14 meses se comparó la cantidad de IP en orina, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y en cerebro de los ratones transgénicos y un grupo control con ratones de diferentes edades. Los resultados mostraron que después de seis meses la concentración de IP en los dos grupos empezó a mostrar diferencias en los tejidos y líquidos que incrementaron con la edad. Los niveles de IP comenzaron a aumentar justo antes de aparecer niveles de beta-amiloide en los ratones transgénicos, junto con la aparición de placas amiloideas a los 8-12 meses. Se observaron altos niveles de IP en los ratones transgénicos solamente en corteza e hipocampo, regiones cerebrales que suelen ser muy afectadas por la acumulación de placas.

Los resultados de este estudio sugieren que el estrés oxidativo en el cerebro de estos ratones transgénicos es un evento temprano, ya que se presenta antes de la elevación de los niveles de péptido amiloideo y la formación de placas amiloideas.

Los IP son químicamente estables y pueden ser medidos en plasma, orina y LCR, y podrían ser útiles como herramienta diagnóstica y de monitoreo de la evolución de la EA y otras enfermedades neurodegenerativas donde el estrés oxidativo se ve implicado.

Beta-amiloide

El principal componente de las placas en la EA es la proteína beta-amiloide y su estudio es de vital importancia para descubrir qué sucede en los cerebros sanos para que se transformen en EA. Los investigadores están trabajando intensamente para entender el proceso en el cual la proteína precursora del amiloide (PPA) es degradada por enzimas para la liberación de fragmentos beta-amiloideos, así mismo cómo los fragmentos se acumulan en el cerebro formando placas y si estas placas por si mismas causan la EA, o si estos fragmentos beta-amiloideos son el resultado de la EA.

Se conoce ahora que la degradación del PPA es producida por dos tipos de enzimas (beta-secretasas y gama-secretasas), las cuales generan fragmentos tóxicos de beta-amiloide. Existen dos beta-secretasas muy similares BACE1 y BACE2 las cuales producen beta-amilode. Estudios previos han demostrado que la enzima BACE1 es responsable de la ruptura del último fragmento de la PPA. Sin embargo, se piensa que también la enzima BACE2 pudiera estar involucrada. Los estudios se han enfocado para determinar cuál de las beta-secretasas es más importante en la producción del tóxico beta-amiloide[23]. Este estudio realizado en la Universidad de Johns Hopkins desarrolló un ratón transgénico en el cual el gen para la enzima BACE1 era eliminado; y esto demostró que al bloquear la enzima se evitaba la producción de beta-amiloide en las neuronas de los ratones. Estos resultados sugieren que la enzima BACE1 está involucrada en la producción de amiloide, y que la enzima BACE2 juega un rol menos importante en la ruptura del PPA en las neuronas.[23]

Algunos científicos piensan que interfiriendo en el depósito del beta-amiloide se puede prevenir o enlentecer la progresión de EA. Por tanto el bloquear la actividad de estas enzimas representa una opción terapéutica. El hallazgo de que BACE1 es la principal beta-secretasa en las neuronas sugiere que los investigadores se enfoquen en el diseño de tratamientos que bloquen su actividad.

Estudios similares corroboran que el beta-amiloide bloquea los receptores nicotínicos de acetilcolina cuya función es fundamental en la actividad del hipocampo.[24]

Estos resultados sugieren que el beta-amiloide puede producir otros efectos en la comunicación neuronal en forma independiente de la formación de placas, lo cual podría ser una explicación para la aparición de síntomas tempranos en el deterioro cognitivo, antes de la formación de placas que ya determinan una EA.[24,25]

En otro estudio sobre beta-amiloide se mostró, contrario a las creencias previas, que el cerebro del adulto puede formar nuevas neuronas. Se investigó el efecto del beta-amiloide en la formación de nuevas neuronas[26] y se encontró que la capacidad de reproducción de nuevas células nerviosas a partir de células madres está dañada en los cerebros de ratones transgénicos con EA. Este estudio mostró que el beta-amiloide tiene un efecto adverso directo sobre las células madre incapacitándolas para la reproducción de nuevas células nerviosas. Estos hallazgos sugieren que esto pudiera suceder en la EA y que contribuye en el deterioro progresivo de las células nerviosas y el avance de esta enfermedad.

Otras investigaciones se han enfocado en las enfermedades vasculares como enfermedad vascular cerebral (EVC) para proveer datos sobre la formación de beta-amiloide y cómo influye en la patogénesis de la EA, tanto en su inicio temprano como tardío. La enfermedad vascular y la EA tienen factores de riesgo comunes, y el infarto cerebral puede ser un factor de riesgo para EA; esto ha incrementado el interés en la posible relación de la patología cerebrovascular, neurodegeneración y demencia.

Sabemos que la producción del factor transformador de crecimiento–beta1 (TGF-beta) es una proteína que forma parte de una respuesta inflamatoria de una lesión y que se incrementa inmediatamente después de una lesión cerebral. Trabajos previos han mostrado que niveles altos de esta proteína incrementan el depósito de beta-amiloide en los vasos cerebrales.

En la Universidad de San Francisco, California se realizó un estudio para desarrollar un ratón doblemente transgénico resultado de la cruza de ratones portadores de un gen mutante de PPA responsable de EA en etapas tempranas, con otro ratón portador de un gen TGF-beta1 en su forma activa.[27] Este ratón transgénico permitió examinar el efecto directo de TGF-beta1 sobre los depósitos de las placas de beta-amiloide humano en vasos cerebrales. Este estudio mostró que el TGF-beta1 influye en forma significativa en la extensión y localización del depósito de las placas beta-amiloideas en el ratón. Los vasos sanguíneos cerebrales mostraron una acumulación importante de placas beta-amiloides y al mismo tiempo la formación de placas neuríticas en el tejido cerebral estaban muy reducidas. Los niveles de beta-amiloide en el cerebro también se encontraron marcadamente disminuidos en los ratones doblemente transgénicos. La reducción fue asociada a una mayor actividad de las células de la microglía y a un aumento en la respuesta inflamatoria. En contraste con los resultados de estudios epidemiológicos y otros estudios que sugieren que un aumento en la respuesta inflamatoria cerebral puede incrementar el desarrollo de EA, este estudio sugiere que la respuesta inflamatoria en el cerebro puede actuar disminuyendo y no elevando los niveles de placas en el tejido cerebral.

Existe otro trabajo sobre el beta-amiloide que indica que las concentraciones de cobre y zinc están incrementados en las cortezas de cerebros de individuos ya fallecidos con EA. Estos metales están concentrados en las placas beta-amiloideas. Existe la controversia en algunos científicos de que el beta-amiloide tiene puntos de unión para cobre y zinc, lo cual incrementa la resistencia del beta-amiloide a su ruptura enzimática e incrementa su tendencia a unirse y formar placas. En un nuevo estudio investigadores de Australia, Suecia, Alemania y Estados Unidos trataron ratones transgénicos de 12 meses de edad en forma oral administrando clioquinol durante 12 meses.[28] El clioquinol es un químico que se une a metales como cobre y zinc removiéndolos de los tejidos. Se encontró que el tratamiento con clioquinol revertía el depósito de beta-amiloide en el cerebro de los ratones transgénicos con EA. Las placas amiloideas superficiales se encontraron significativamente reducidas y el beta-amiloide en el tejido cerebral disminuyó en un 65%.[29,30,21]

El logro de la inmunización

La inmunización es una práctica común que protege contra una variedad de padecimientos, y hace unos años se cuestionó si pudiera ser una estrategia adecuada contra EA y si los resultados de los trabajos mostrados anteriormente y otros ayudarían a entender un poco más los mecanismos de lesión para intentar realizar una posible vacuna.

Los primeros estudios se iniciaron bajo la conducción de Elan Pharmaceuticals trabajando con ratones transgénicos que desarrollaron gradualmente placas de beta amiloide en el cerebro, y posteriormente se

les inyectó con una "vacuna" que estaba compuesta de pequeñas cantidades del péptido beta amiloide o con fragmentos de proteína mezclados con otra sustancia que estimula el sistema inmune.[31] Los resultados mostraron disminución de las lesiones con beta amiloide en el cerebro de los ratones que se les aplicó la "vacuna" además de obtener mejores resultados en las pruebas de memoria.

Esto dio lugar a tratar de trabajar esta sustancia con humanos intentando probar efectividad y bajo riesgo, sin embargo, el estudio tuvo que ser suspendido tempranamente a principios del 2002 debido a que se desarrolló una respuesta inflamatoria (encefalitis) considerándose la necesidad de suspender el estudio.

Pasado y presente

El futuro se construye con las experiencias y sucesos del pasado y el presente, lo cual es una realidad a lo ocurrido con la investigación en la EA. Durante los últimos 20 años se ha realizado una explosión de conocimientos en relación al tema, que esperamos sea la plataforma para que en un futuro no lejano podamos prevenir y curar esta terrible enfermedad que roba la esencia del hombre, la facultad de poder pensar.

A continuación menciono algunos de los eventos en los cuales el pasado y el presente han sido la base para el conocimiento futuro.

Hace 15 años no se conocía ningún gen que pudiera ser causa de EA. Actualmente se conocen los tres principales genes para el inicio temprano de la enfermedad y uno para el desarrollo tardío, además se cuenta con una infraestructura de investigación en continuo desarrollo que trabaja sobre los genes considerados de mayor factor de riesgo para el desarrollo tardío.

En este tiempo se ha identificado el gen que presenta la mutación de la proteína "tau" y es causa de la demencia frontotemporal con parkinsonismo (FTDP-17), lo cual nos ha llevado a comprender mejor la forma de como los característicos ovillos neurofibrilares en la EA se desarrollan y pudieran ser prevenidos.

Hace 10 años no existía la EA en modelos animales. Ahora los ratones transgénicos han sido muy valiosos para entender el desarrollo de las placas beta amiloides en el cerebro, y utilizarlos para probar posibles tratamientos. Actualmente se está probando con otros animales que pudieran ser comparativos al humano, como modelos, por los cambios cerebrales debido a la edad y por la enfermedad en sí.

Hace 2 años no se entendían los mecanismos por los cuales las placas y ovillos neurofibrilares se formaban, ahora debido al uso de los ratones doblemente transgénicos que producen ambas lesiones, sabemos que el depósito de placas en el cerebro puede influir en el desarrollo de ovillos neurofibrilares en ciertas regiones susceptibles de EA. Así mismo recientes hallazgos sugieren que algunos padecimientos neurodegenerativos tienen mecanismos comunes en la producción de la enfermedad.

El reto es tratar de desarrollar mecanismos de detección temprana en nuestro país, ya que la mayoría de los casos acuden al diagnóstico cuando es evidente una demencia, nos falta mucha educación en nuestra población. Actualmente el Hospital San José Tec de Monterrey en conjunto con los familiares de la Asociación Alzheimer de Monterrey estamos trabajando en la donación de encéfalos postmortem de los pacientes, con la intención de conocer mejor nuestra epidemiología y tener certeza en el diagnóstico de la enfermedad. ¿Qué tan frecuente es la enfermedad en nuestro medio? ¿Qué factores de riesgo podemos considerar en nuestros casos? ¿Qué tanta enfermedad vascular concomitante existe? ¿Podemos diagnosticar enfermedad de Lewy Body? Claro, tenemos el interés de que otros colegas puedan colaborar con más casos y hacer más representativa esta muestra.

Los retos futuros deberán enfocarse en otros países sobre la detección temprana, y apoyados en la investigación, muy probablemente, en tratar de desarrollar estrategias de prevención y tratamientos efectivos basados en los resultados de los nuevos estudios.

Referencias bibliográficas

1.-Herbert, L.E.; Beckett, L.A.; Scherr, P.A.; Evans, D. A. (2001).Annual Incidence of Alzheimer Disease in the United StatesProjected to the Years 2000 Through 2050. Alzheimer Disease And Associated Disorders, 15 (4), 169-173.

2.-Ernst,R.L.; Hay,J.W.(1994). The US Economic and Social Costs of Alzheimers Disease Revisited. American Journal of Public Health, 84(8), 1261-1264.

3. Ernst, R. L.; Hay, J.W.; Fenn, C.; Tinklenberg, J.; Yesavage, J.(1997). Cognitive Function and the Costs of Alzhemer´s Disease.An Exploratory Study. Archives of Neurology, 54(6), 687-693.

4.-Huang,L.F.; Cartwright,W.S. (1988). The economic Cost of senile Dementia in the United States,1985. Public Health Reports, 103(1),3-7.

5. Hess, T.M.; Rosenberg, D.C. (2001). Motivation and Representational Processes in Adulthood: The effect of social Accountability and Information Relevance. Psychology and Aging, 16(4), 629-642.

6. Rahhal, T.A; Hacer, L., Colcombe,S.J.(2001). Instructional Manipulations and Age Differences in Memory: Now you see them, Now you don't. Psychology and Aging,16(4),697-706.

7. West,R; Murphy,K.J. (2002) Effects of time of day on age differences in working memory. Journals of Gerontoligy, Series B Psychological Sciences and Social Sciences,57 (1),P3-P10.

8. Morris, J. C.; Storandt, M.; Miller, J.P.; McKeel, D.W.; Price, J.L.; Rubin, E.H.; Berg, L. (2001). Mild Cognitive Impairment Represents Early-stage Alzheimer Disease. Archives of Neurology, 58(3), 397-405.

9. Wilson, R.S.; Mendes de Leon, C.F.; Barnes, L.L.; Schneider,J.A.; Bienias, J.L.; Evans, D.A.; Bennett, D.A. (2002a). Participation in Cognitively Stimulating Activities and Risk of Incident Alzheimer´s Disease. JAMA, 287(6), 742-748.

10. Elias, M.F.; Beiser, A.; Wolf, P.A.; Au, R.; White, R. F.; D´Agostino, R. B. (2000). The Preclinical Phase of Alzheimer Disease: A 22-year Prospective Study of the Framingham Cohort. Archives of Neurology, 57 (6), 808-813.

11. Albert, MS.; M.B.Tanzi,R; Jones,K. (2001). Preclinical Prediction of AD Using Neuropsychological Test. Journal of the International Neuropsychological Society, 7(5),631-639.

12. Lyketsos, C. G.; Lopez, O.; Jones, B.; Fitzpatrick, A. L.; Breitner, J.; DeKosky. S. (2002). Prevalence of Neuropsychiatic Symptoms in Dementia and Mild Cognitive Impairment: Results From the Cardiovascular Health Study. JAMA, 288 (12),1475-1483.

13. Petersen, R.C.; Stevens, J.C.; Ganguli, M.; Tangalos, E.G.; Cummings, J.L.; Dekosky, S.T. (2001). Practice Parameter. Early Detection of Dementia: Mild Cognitive Impairment (An Evidence-Based Review). Report of the Quality Standards Subcommitee of the American Academy of Neurology. Neurology, 56(9), 1133-1142.

14. Folstein, M.F.; Folstein, S.E. mini-mental state: A Practical Method For Grading The Cognitive State of Patientes For the Clinician. J. Psychiatr. Res. 12:189, 1975.

15. Jack, C. R.; Petersen, R.C.; Xu, Y.; O´Brien, P.C.; Smith, G.E.; Ivnik, R.J.; Boeve, B. F.; Tangalos, E. G.; Kokmen. E. (2000).Rates of Hippocampal Atrophy Correlate with Change in Clinical Status and AD. Neurology, 55 (4), 484-489.

16. Kordower, J.H.; Chu, Y.; Stebbins, G.T.; DeKosky, S.T.; Cochran, E. J.; Bennett, D.; Mufson, E. J. (2001). Loss and Atrophy of Layer II Entorhinal Cortex Neurons in Elderly People with Mild Cognitive Impairment. Annals of Neurology,49 (2), 202-213.

17. Price,J.L.; Ko,A.I.; Wade,M.J.(2001). Neuron Number in Enthorhinal Cortex and CA1 in Pre Clinical Alzheimer Disease. Archives of Neurology,58(9),1395-1402.

18. Du, A. T.; Schuff, N.; Amend, D.; Laakso, M. P.; Hsu, Y.Y.;Jagust, W. J.; Yaffe, K.; Kramer. J. H.; Reed, B.; Norman, D.;Chui, H. C.; Weiner, M.W. (2001). Magnetic ResonanceImaging of the Entorhinal Cortex and Hippocampus in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer´s Disease. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 71 (4), 441-447.

19. Dickerson, B.C.; Goncharova, I.; Sullivan,M.P.; Forchetti,C.(2001). MRI-Derived Enthorhinal and Hippocampal Atrophy in Incipient and Very Mild Alzheimer´s Disease. Neurobiology of Aging,22 (5), 747-754.

20. DeLeon,M.J.; Convit A.; Wolf,O.T.; Tarshish,C.Y; de Santi, S; Rusinek,H; Reisberg,B (2001). Prediction of Cognitive Decline in Normal Elderly Subjects with 2-(18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose/Positron Emission Tomography (FDG/PET). Proceedings of the National Academy of Sciences USA,98(19),10966-10971.

21. Lee, J. M.; Moehlenkamp, J. D.; Hanson, J. M.; Johnson, J.A.(2001). Nrf2-dependent Activation of the Antioxidant Responsive Element by Tert-butylhydroquinone is Independent Of Oxidative Stress in IMR-32 Human Neuroblastoma Cells. Biochemical and Biophysical Research Communications, 280(1),286-292.

22. Practicó, D.; Uryu, K. (2001). Increased Lipid Peroxidation Precedes Amyloid Plaque Formation in an annual Model of Alzheimer Amyloidosis. Journal of Neuroscience, 21 (12), 4183-4187.

23.Cai, H;Wang,Y; Mc Carthy, D.; Wong,P.C.(2001). BACE 1 is the Major Beta Secretase for Generation of Abeta Peptides by Neurons. Nature Neuroscience, 4(3),233-234.

24. Pettit, D.L.; Shao, Z.; Yakel,J.L. (2001). Beta-Amyloid (1-42) Peptide Directly Modulates Nicotinic Receptors in the Rat Hippocampal Slice. Journal of Neuroscience, 21(1), RC120.

25. Small, S:A.; Wu, E.X.; Bartsch, D.; Perera, G.M.; Lacefield, C.O.; De La Paz, R.; Mayeux, R.; Stern, Y.; Kandel, E.R. (2000). Imagining Physiologic Dysfunction of Individual Hippocampal Subregions in Humans and Genetically Modified Mice. Neuron, 28(3), 653-664.

26. Haughey, N.J.; Liu,D.; Nath,A.C.; Borchard, A.C.; Mattson, M.P. (2002). Diruption of Neurogenesis in the Subventrivular Zone of Adult Mice, And in Human Cortical Neuronal Precursor Cells in Culture, by Amyloid Beta- Peptide: Implications for the Pathogenesis of Alzheimer´s Disease. Neuromolecular Medicine, 1(2), 125-135.

27. Wyss-Coray, T.; Lin, C.; Yan, F.; Yu, G.; (2001). TGF-beta 1 promotes microglial amyloid-beta cleareance and reduces plaques burden in transgenic mice. Nature Medicine, 7(5),612-618.

28.Cherny,R.A.; Atwood,C.S.; Xilinas, M.E.Gray, D.N.; Jones,W.D.McLean, C.A. (2001) Treatment with Cooper-Zinc Chelator Markedly and Rapidly Inhibits Beta Amyloid Accumulation in Alzheimer Disease Transgenic Mice. Neuron,30(3),665-676.

29. DeMattos,R.B.; Bales,K.R; Cummins,D.J.; Dodart,J.C.(2001). Peripheral Anti-A Beta Antibody Alters CNS and Plasma A Beta Clearance and Decreases Brain A Beta Burden in a Mouse Model of Alzheimer´s Disease. Proceedings of the National academy of Sciences USA,98(15),8850-8855.

30. DeMattos,R.B.; Bales,K.R.; Cummins,D.J.; Paul,S.M.; Holtzman,D.M. (2002). Brain to Plasma Amyloid-beta Efflux: A measure of Brain Amyloid Burden in a Mouse Model of Alzheimer´s Disease.Science,295(5563),2264-2267.

31. Schenk,D; Barbour,R.; Dunn,W;(1999). Inmunization with Amyloid-Beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. Nature, 400(6740),173-177.

Correspondencia:
Dr. Amador Ernesto Macías Osuna
Email: amatore2@prodigy.net.mx

NEUROCIRUGÍA

Transformación maligna de los astrocitomas de bajo grado: Implicaciones pronósticas

- Dr. Enrique Caro Osorio[1]
- Dr. Mario Castillo Sang[2]
- Dr. Julio C. Rojas[3]

Resumen

La tendencia intrínseca de los astrocitomas de bajo grado (ABG) a progresar y transformarse en lesiones con un potencial maligno está ampliamente aceptado como una característica distintiva de estos tumores. Existe mucha controversia sobre la probabilidad de que esto ocurra y en qué momento. En esta revisión se analiza la evidencia científica existente en relación a la historia natural de los ABG y los factores clínicos predictivos de mal pronóstico. El rango reportado de transformación maligna de los ABG va del 17 al 73%, con promedio de 40%, en un periodo de aproximadamente 12 años. La edad temprana al momento del diagnóstico, la localización hemisférica del tumor, así como la resección total y déficits neurológicos moderados preoperatorios representan las variables clínicas más estrechamente relacionadas a un buen pronóstico. Las técnicas histopatológicas actuales para clasificar y establecer el diagnóstico carecen de sensibilidad y son insuficientes para establecer un pronóstico confiable y valorar la naturaleza biológica de los ABG. A este respecto, nuevos y mejores marcadores, incluyendo el Ki67, factores de crecimiento y reguladores del ciclo celular han sido recientemente valorados y prometen constituir una herramienta confiable para predecir el comportamiento clínico de estos tumores.

• *Palabras de cabecera:*
Transformación maligna de los astrocitomas.

• *Palabras clave:*
Dediferenciación, diagnóstico, astrocitomas de bajo grado, transformación maligna, progresión, pronóstico.

Introducción

La tendencia intrínseca de los astrocitomas de bajo grado (ABG) a progresar y transformarse en lesiones con un potencial maligno es un hecho ampliamente aceptado como una característica distintiva de estos tumores.[1, 2] Sin embargo, no todos los ABG necesariamente tendrán esa evolución, y en su caso, resulta difícil predecir en qué momento ocurrirá. De hecho, hasta ahora, la pregunta más difícil de responder cuando uno trata a un paciente con este diagnóstico (ABG) es ¿Qué curso va a tomar la enfermedad en este paciente dado, con sus características particulares?, y el clínico enfrenta básicamente tres escenarios: 1. La lesión puede permanecer estable por un largo periodo de tiempo sin cambios clínicos o de imagen; [3] 2. Puede "progresar" (sin implicar una transformación maligna) infiltrando otras áreas del cerebro, principalmente regiones profundas que terminarán con déficits neurológicos severos y finalmente la muerte del paciente o 3. Sufrirá una transformación maligna en cualquier momento, desde el primer año en adelante, con la consecuente evolución de un astrocitoma de alto grado (AAG). Este último escenario es el más temido y obviamente, el de peores consecuencias, así como la escasez de información y su difícil interpretación, junto con el temor del clínico a adoptar una actitud *"excesivamente"* optimista frente al paciente, en una patología de evolución incierta, a dado lugar a la incorrecta generalización del concepto de que *la mayoría de los ABG sufrirán transformación maligna.* [1]

1 Servicio de Neurocirugía, Hospital San José Tec de Monterrey.
2 Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey.
3 Centro de Investigación y Extensión, División de Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

Para poder evaluar cuál de los escenarios puede tener un paciente en particular, se debe considerar la historia natural de los ABG, así como identificar los factores predictivos para la progresión o transformación maligna y la probabilidad de que suceda. Esta revisión pretende analizar la evidencia científica disponible en relación a la evolución natural de los ABG, la probabilidad de transformación maligna, y cuáles serían los factores predictivos de mal pronóstico.

Diagnóstico histológico y clasificación de los astrocitomas de bajo grado

Uno de los principales problemas que tienen los ABG es su clasificación histológica, que no siempre ha sido bien correlacionada con su pronóstico. Las tres más usadas (Tabla I) guardan una estrecha relación tratándose de los AAG o Glioblastoma Multiforme (GBM). Aquí es relativamente fácil para el patólogo y el clínico establecer un diagnóstico y un pronóstico predecible. Por el contrario, el diagnóstico de los ABG encierra varias dificultades.

En primer lugar, el acuñamiento de los términos alto y bajo grado parece ser el resultado de una "definición" o aceptación pragmática derivada exclusivamente del comportamiento clínico, sin que aparezca publicada, en base a nuestra revisión, en algún sistema de clasificación.

En segundo lugar, existe cierta sobreposición de los criterios histológicos que aparecen en las clasificaciones oficiales. Por ejemplo, el sistema de la Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) clasifica a los ABG como grado 2, [2] mientras que Kernohan [4] y Saint Ann Mayo [5], clasifican estos tumores como grado 1 ó 2 (Tabla I).

Finalmente, se han reportado inconsistencias significativas al clasificar a los astrocitomas con los diferentes sistemas. Por ejemplo, en el estudio de Janny y colaboradores[6] a los 49 astrocitomas que se les clasificó inicialmente con el sistema de Kernohan como grados 1 ó 2, se les sometió a una reevaluación histológica aplicando los criterios de Saint Ann Mayo, y 17 fueron clasificados como grado 3 al tener significativamente un peor pronóstico.

Terminología

En términos estrictamente patológicos, *progresión* se refiere a un tumor que adquiere un potencial más maligno y se comporta más agresivo[7]. Nosotros encontramos en la literatura que un incremento en la captación del contraste en la TAC representa, en un número significativo de casos, la evidencia final del proceso de transformación maligna, pero debería al menos ser confirmada por estudio histológico.[8]

Tabla 1. Diferencias en la nomenclatura y clasificación de los Astrocitomas

Definición clínica o coloquial	Definición Histológica	WHO	Kernohan	Saint Ann -Mayo
Astrocitomas de bajo grado	Astrocitoma Pilocítico	I	1	Excluido (NA)
	Astrocitoma Fibriliar (Infiltrante)	II	1 y 2	Grado 1 (0 criterios) y 2 (un criterio usualmente atipia)
Astrocitomas de alto grado	Astrocitoma Anaplásico	III	2 y 3	Grado 3 (Atipia nuclear y Mitosis)
	Glioblastoma Multiforme	IV	4	Grado 4 (los criterios anteriores más necrosis y/o proliferación

Ya que el término *progresión* se refiere más a una conducta biológica y de *diferenciación* o *transformación maligna* hace referencia a características histológicas; nosotros sugerimos hacer una clara distinción reservando el término *dediferenciación* o *transformación maligna* para aquellos casos con evidencia histológica de este proceso, y no en los que sólo muestran signos clínicos o radiológicos de deterioro; ya que si bien esto puede hablar de la evolución natural de los ABG, no necesariamente implica *transformación* a un mayor grado de neoplasia.

La transformación maligna de los astrocitomas de bajo grado y su evidencia

La adquisición de características anaplásicas por los ABG es difícilmente predecible tanto clínicamente como histopatológicamente, en particular en lo referente al tiempo en el cual estos cambios ocurrirán. Algunos ABG no muestran cambios en el grado histológico por más de 10 años después del diagnóstico, mientras que otros, tienen una rápida transición a la malignidad en 1 ó 2 años, con un intervalo promedio de 4 a 5 años.[9, 10, 11] Algunas series han sugerido que aproximadamente el 50% de los pacientes con ABG eventualmente morirán de su enfermedad.[5, 8] De hecho, generalmente se acepta que la mayor causa de mortalidad de los pacientes con estos tumores es la dediferenciación a un astrocitoma de mayor grado, lo que implica la transformación maligna del tumor, o cambios en su naturaleza biológica.[3, 8, 12] La confirmación

de esta generalización y la comprensión del comportamiento impredecible de los ABG han sido pobremente mejoradas por las series publicadas sobre dediferenciación tumoral.

La incidencia de transformación maligna en las series de casos publicadas varía de 13% al 86%.[13] En estas series, algunos pacientes con ABG que desarrollaron una recurrencia fueron sometidos a una segunda biopsia, la cual confirmó la transformación maligna (Tabla 2).

Sólo algunos estudios han reportado la confirmación histológica de transformación maligna de ABG por biopsia o reoperación. Por ejemplo, Piepmeier y colaboradores [3] estudiaron 55 casos de ABG y reportaron signos clínicos de recurrencia en 17 casos. A todos ellos se les sometió a nuevo estudio histológico y sólo se confirmó transformación maligna a 11 (20% de la cohorte inicial de 55), mismos que murieron en el periodo de duración del estudio, los demás (n 6) seguían siendo ABG. El tiempo promedio de progresión o deterioro clínico fue de 11 años con una sobrevida general de 12 años. Estos datos ilustran que la "progresión clínica" del tumor no es sinónimo de dediferenciación y que el rango de transformación maligna se puede asumir como bajo (20%).

Philipon y colaboradores[8] también estudiaron retrospectivamente 179 casos de ABG durante un periodo de 10 años. Ellos reportaron que 65 pacientes, de 145 vivos al final del primer año, tenían una recurrencia. De estos, 25 fueron reoperados y a 18 se les confirmó que tenían tumores grado 3 ó 4 (12% del grupo de 145). Nuevamente, pareciera erróneo concluir que la mayoría de los tumores sufrieron transformación maligna. Mas aun, estos datos sugieren que sólo un subgrupo de pacientes tuvo un mal pronóstico asociado a transformación maligna, especialmente que el promedio de sobrevida general en esta cohorte fue de 9 años.

De manera similar, Vertosik y colaboradores[11] reportaron 7 muertes secundarias a dediferenciación tumoral de 25 casos previamente verificados como ABG (28%). Afra y colaboradores [14] describieron que sólo 10 (27%) de una muestra original de 37 ABG permanecían histológicamente sin cambios después de una recurrencia, mientras que 18 presentaron transformación en astrocitomas anaplásicos y 9 en GBM después de recurrencia, para un rango total de transformación maligna del 73%; la cual es la mayor incidencia de diferenciación que nosotros encontramos. De cualquier forma, el mismo grupo publicó datos de progresión maligna en 34 pacientes de ABG diagnosticados por angiografía en un periodo de 2 a 9 años, de los cuales, 16 casos demostraron histológicamente anaplasia al momento de la cirugía, representaban el 47% de la muestra original. En otro gru-

Tabla 2. Series que reportan transformación maligna de astrocitomas de bajo grado

Estudio	Total de casos	Recurrencia clínica*	Transformación maligna confirmada histológicamente**	Tasa total estimada de transformación maligna***	Tiempo medio transcurrido antes de recurrencia**	Tiempo promedio de sobrevida**	Tiempo máximo de seguimiento
	No.	No. (%)	No. (%)	No. (%)	Meses %	Meses %	Años
Piepmeier, 1996 [3]	55	17 (30)	11/17 (64)	11/55 (20)	132	144 Total	13
Janny, 1994 [6]	49	33 (67)	8/12 (66)	8/28 (29)	37.5	64 Total 60 (54%) 120 (34%)	20
Philippon, 1993 [8]	179	65/145 (44)	18/25 (72)	18/105 (17)	36 (25%) 84 (50%) 126 (75%)	36 (75%) 108 (50%) 144 (12%)	10
van Veelen, 1998 [16]	90	82 (91)	25/36 (69)	25/44 (56)	37	36 Total 60 (27%) 120 (14%)	18
McCormack, 1992 [10]	53	24/41 (58)	6/7 (85)	6/18 (34)	54	87 Total 60 (64%)	11
Franzini, 1994 [17]	70	30 (42)	-		-	36 (57%)	3
Afra, 1997 [14]	37	-	27/37 (73)	27/37 (73)	-	-	15
Afra, 1999 [15]	34	-	16/34 (47)	16/34 (47)	-	-	10
Schmidt, 1999 [28]	55	-	27/55 (49)	27/55 (49)	-	-	10

* No./total de pacientes sometidos a resección total o biopsia estereotáctica (porcentaje).
** No./total de recurrencias o reoperaciones (porcentaje).
*** Casos confirmados histológicamente/total de pacientes que permanecieron estables (sin recurrencias documentadas, muerte o pérdida del seguimiento).

po de 21 pacientes de ABG diagnosticados por Tomografía Computada o RMI sólo 11 (52% del total de la muestra) sufrieron dediferenciación.[15]

Algunos estudios representan mayor dificultad en su análisis para establecer un rango de transformación maligna. Por ejemplo, van Veelen y colaboradores [16] estudiaron 90 pacientes tratados por ABG, de los cuales 82 mostraron signos clínicos de progresión. De estos, 75 murieron y sólo a 36 se les sometió a reoperación. De los casos reoperados, a 25 se les confirmó dediferenciación a un grado mayor, sin poder saber que cambios histológicos tenían el resto de los casos no reoperados. El tiempo promedio de sobrevida de estos pacientes de este estudio fue de 36 meses; 20% de los tumores fueron gliomas de bajo grado no astrocíticos, lo que complica la interpretación de los resultados. Ya que este estudio presenta una pobre documentación de transformación maligna, no se pueden formular conclusiones confiables acerca del rango de este fenómeno.

Así mismo, McCormack y colaboradores [10] estudiaron 53 pacientes con ABG, de los cuales 41 fueron operados y estudiados por recurrencia tumoral. Sólo 24 tumores mostraron signos de recurrencia por imagen, de los cuales sólo 7 fueron reoperados y 6 de estos tenían progresión a un grado mayor. Se desconoce la histología de las 15 recurrencias restantes no operadas. El promedio en tiempo de recurrencia en este estudio fue de 4.5 años con una sobrevida general de 7.25 años.

Finalmente, la causa de la muerte en pacientes con ABG de localización profunda se atribuye en gran medida al crecimiento local del tumor con las implicaciones clínicas del daño neuroanatómico producto del efecto de masa, y no necesariamente por transformación maligna. [8] Franzini y colaboradores [17] dieron seguimiento a 70 pacientes con ABG de los Ganglios Básales y el Tálamo con biopsias estereotácticas seriadas, y reportaron que en los primeros 3 años 30 pacientes murieron; todos ellos con transformación de sus tumores a un grado histológico mayor (43% de los 70 casos). Ya que la resección de estos tumores por su localización no se considera, en general, la primera opción de tratamiento, esto debe tener una influencia en el pronóstico y resultado final en estos pacientes.[18]

Con todo esto, nosotros encontramos que la tendencia de los ABG a sufrir una transformación maligna después de 5 a 10 años de establecer el diagnóstico está muy lejos de ser universal. Mas aun, tomando en cuenta que 1) una parte considerable de todos los casos (aproximadamente el 50%) no llega a presentar signos de recurrencia en la mayoría de las series; 2) los estudios tuvieron un seguimiento adecuado de los casos; 3) el promedio de sobrevida generalmente es prolongado (aproximadamente 60 meses o más) y 4) el tiempo de sobrevida es rápidamente reducido por la ocurrencia de lesiones de alto grado. Nosotros concluimos que el rango de transformación maligna puede variar desde un 17% hasta un 73% de acuerdo a los estudios, y que en promedio podría estar alrededor del 40% dentro de un periodo de 12 años (Tabla 2).

¿Por qué puede ocurrir una transformación maligna en un astrocitoma de bajo grado?

La transformación maligna que presentan algunos ABG se puede explicar bajo dos hipótesis diferentes, juntas o combinadas. Por un lado, esto puede ser el resultado de la expresión del desarrollo de un componente microscópico anaplásico presente en el tumor original, pero perdido o no incluido en el espécimen estudiado (error de muestreo), ya que en muchos casos el diagnóstico se basa sólo en la toma de biopsias asiladas. Por otro lado, puede representar la expresión de un factor intrínseco en la cinética de crecimiento y proliferación celular. [8, 17,19] Mas aun, existe un considerable volumen de evidencia que sugiere que hay más de un tipo genético de astrocitomas difusos,[20, 21] y esa heterogeneidad genética intratumoral parece ser una característica prominente de la base genética/molecular de los astrocitomas.[22,23]

Factores clínicos predictivos del comportamiento tumoral

Muchos estudios han tratado de identificar los factores pronósticos en los pacientes con ABG [3, 8, 12, 13,17] como la edad, grado histopatológico, tipo y duración de los síntomas, captación de contraste en TAC, localización del tumor y tamaño, grado y el momento de la resección tumoral y uso de terapias adyuvantes. [2, 5, 6]

Edad

El único factor común encontrado en la mayoría de los estudios y aceptado como factor independiente predictivo del comportamiento del tumor es la edad al momento del diagnóstico; [8, 12, 13, 17, 24] aunque existe la posibilidad de que la edad sea un fenómeno que representa un sesgo relacionado al tiempo, es de-

cir, que los tumores detectados a más temprana edad hagan parecer más larga la sobrevida. [24] De cualquier modo, se acepta generalmente que la edad temprana al momento del diagnóstico (menor de 40 años) es un factor predictivo favorable en pacientes con ABG, lo que significa un mayor tiempo libre de enfermedad y mayor sobrevida en general. De hecho, se ha sugerido que la edad determina el rango de transformación anaplásica.[13] Mas aun se ha observado que los niños con ABG, en general, tienen un pronóstico mucho más favorable, con sobrevidas de 5, 10 y 20 años del 95%, 93% y 85% respectivamente.[25]

Localización del tumor
Se ha sugerido que la localización del tumor es un factor determinante en el pronóstico de los pacientes con ABG y esto está en relación a dos variables importantes: 1) su accesibilidad quirúrgica y 2) el grado de compromiso neurológico. Es más probable tener una resección quirúrgica total cuando el tumor se alcanza fácilmente, los que se localizan a nivel lobar son más idóneos de una resección total, que aquéllos situados más profundamente en la vecindad de los núcleos grises centrales. Janny y colaboradores [6] demostraron que pacientes con lesiones hemisféricas tenían una sobrevida mediana de 91 meses, lo cual era significativamente mayor que aquéllos con lesiones situados en los ganglios basales o el hipotá-lamo (16.3 meses). El rango de sobrevida a 5 y 10 años fue de 56.9 y 37.8 para pacientes con tumores hemisféricos, y 30 y 0 meses para los ABG profundos (P=0.02).

Extensión de la resección
Cada vez hay más evidencia en relación a que una resección más extensa al momento del diagnóstico inicial puede ser factor predictivo positivo en la sobrevida.[6, 26] En este sentido, una de las series más importantes es la de Phillipon y colaboradores [8] en la cual 80% de los pacientes a los que se les practicó una resección macroscópica total estaban vivos a los 5 años, comparado con el 50% de los que se les practicó resección parcial, y 45% con sólo biopsia. El valor como factor pronóstico de otras opciones terapéuticas como la resección subtotal más radioterapia, quimioterapia o diferimiento sigue siendo incierto.[12]

Síntomas
De acuerdo a varios estudios clínicos, el estatus neurológico preoperatorio se correlaciona con el pronóstico de los ABG. Piepmeier y colaboradores [3] describieron que pacientes con historia de más de 2 años tenían una sobrevida promedio de 11 años, mientras que los que tenían 2 años o menos, el tumor recurrió en un tiempo medio de 6 años (P=0.0001). Similarmente, Phillipon y colaboradores [8] observaron que los pacientes con Escala de Karnofsky mayor de 70 tenían un mejor pronóstico comparado con aquéllos de 70 o menos (P=0.001).

También, de manera más específica se ha observado que la presencia de crisis convulsivas como único síntoma preoperatorio confiere un mejor pronóstico altamente significativo. Por ejemplo, van Veelen y colaboradores [16] observaron que los pacientes de ABG con crisis convulsivas tenían una sobrevida general de 61 meses, mientras que paciente con crisis y cualquier otro déficit neurológico tenían una sobrevida de 17 meses.

Características de imagen
Algunos estudios han sugerido que los cambios en imagenología, principalmente, aumento en el tamaño[6] y la captación de contraste[10] constituyen una expresión de progresión y se correlaciona con un pobre pronóstico, pero la evidencia es controversial.[3,27]

En suma, la edad al momento del diagnóstico, la localización del tumor, la extensión o el grado de resección, y el estatus neurológico preoperatorio son las variables más fuertemente predictivas en relación al pronóstico de los pacientes con ABG.

Nuevos marcadores moleculares adyuvantes en el diagnóstico de los ABG

Dada la incertidumbre del comportamiento biológico y evolución natural de los ABG, las investigaciones se han dirigido a buscar herramientas diagnósticas nuevas y más confiables que puedan de manera más positiva predecir el pronóstico en cada caso. Algunos de estos métodos, incluyendo los análisis de muestras de tejido por técnicas inmunohistoquímicas y citogenéticas, han demostrado ser prometedoras en el terreno clínico. Técnicas de imagen y análisis geonómico que podrían ser usadas como parte del *armamentarium* diagnóstico para los casos de ABG en un futuro muy próximo.

El marcador biológico más importante hasta ahora ha sido el Ki67. Este marcador es un antígeno nuclear que se expresa en todos los estadios del ciclo celular, excepto G0, así su detección es ideal para valorar la

fracción del crecimiento de las neoplasias humanas.[29,30,31] Su disponibilidad ha permitido analizar extensamente su correlación no sólo con el grado del tumor, sino también con el pronóstico del paciente,[32] lo que implica que la detección del Ki67 pueda servir como factor pronóstico capaz de identificar subgrupos de ABG con un potencial más agresivo en su comportamiento clínico.[33, 34]

Primero, algunos autores han encontrado que el índice de marcaje (LI por sus siglas en inglés Labeling Index) del Ki67 es más significativo para la sobrevida que sólo el grado histológico (P menor de 0.001). También, el LI del Ki67, practicado con el antígeno MIB-1, ha demostrado ser útil para estimar la sobrevida en pacientes con astrocitomas, independientemente del grado histológico. Por ejemplo, Sallinen y colaboradores [35] reportaron que sólo el 4% de los pacientes portadores de altos puntajes de MIB-1 estaban vivos después de 2 años de seguimiento, mientras que el 72% de los pacientes con tumores de baja actividad proliferativa sobrevivieron. Así mismo, Montine y colaboradores[36] encontraron que un LI del Ki67 de 7.5% o mayor estaba asociado a un mayor grado histológico y pobre sobrevida.

Otros grupos han descrito que el potencial significativo de la detección del Ki67 es un factor pronóstico independiente en casos específicos de ABG.[37, 38, 39, 40]

El rol de otros marcadores de proliferación inmunohistoquímicos para establecer un pronóstico en pacientes con ABG también ha sido valorado con resultados prometedores. Estos marcadores incluyen al antígeno de proliferación nuclear, [41] el LI de bromodeoxiuridina,[42] O6-metilguanina-DNA metiltransferasa,[43, 44] el receptor del factor de crecimiento epidérmico, [45] los receptores del factor de proliferación vascular y endotelial, [46, 47] la alfa topoisomerasa II, [48] y el inhibidor P21kip1 quinasa dependiente de ciclina.[49] Finalmente, los marcadores genéticos también han sido investigados y existe alguna evidencia que sugiere una posible utilidad pronóstica en el diagnóstico de la deleción del gen p16 [50] y el p53.[51]

Conclusiones

Los ABG son neoplasias con un pronóstico muy variable e impredecible. Aceptamos la tendencia intrínseca que tienen estos tumores para la transformación maligna. Sin embargo, ante un caso dado de ABG antes de aseverar que "la mayoría de estos tumores sufrirán transformación maligna" se debe considerar lo siguiente antes de formular el pronóstico para ese paciente: La evidencia clínica disponible sugiere que la tasa de dicha transformación puede variar de un 17% al 73% con un promedio aproximado de 40%, en un periodo de aproximadamente 12 años. Los valores predictivos más relacionados con el pronóstico son la edad al momento del diagnóstico, la localización hemisférica/lobar, la resección total, así como signos neurológicos preoperatorios leves, crisis convulsivas y su tiempo de duración.

Las técnicas histopatológicas actualmente disponibles para establecer el diagnóstico carecen de sensibilidad y son insuficientes para establecer un pronóstico confiable y valorar la naturaleza biológica de los ABG. Por tanto, recomendamos seguir en la búsqueda de nuevos y mejores marcadores pronósticos y valorar su utilidad para identificar pacientes con ABG con un potencial más agresivo.

Agradecemos a los doctores Álvaro Barbosa y José R. Borbolla por su apoyo y consejos en la elaboración de este documento.

Referencias bibliográficas

1. DeAngelis LM. Brain tumors: N Engl J Med 344:114-123, 2001.

2. Kleihues P, Davis RL, Ohgaki H, Burger PC, Westphal, Cavenee WK: Diffuse astrocytoma. In: Kleihues P, Cavenee WK (eds). Pathology ad genetics: tumours of the Nervous System. IARCPress, Lyon, 2000; pp 22-26.

3. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, Lacy J, Tsukerman L, Makuch R: Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. Neurosurgery 38:872-878, 1996.

4. Karak AK, Singh R, Tandon PN, Sarkar C: A comparative survival evaluation and assessment of interclassification concordance in adult supratentorial astrocytic tumors. Pathol Oncol Res 6:46-52, 2000.

5. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P: Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer 62:2152-1565, 1988.

6. Janny P, Cure H, Mohr M, Heldt N, Kwiatkowski F, Lemaire JJ, Plagne R, Rozan R: Low grade supratentorial astrocytomas. Management and prognostic factors. Cancer 73:1937-1945, 1994.

7. Ramzi Cotran RS, Kumar V, Collins T. Neoplasia. In: Ramzi et al (eds). Robbins Pathologic Basis of Disease, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 2003; pp 169-170.

8. Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH, Foncin JF: Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. Neurosurgery 32:554-559, 1993.

9. Watanabe K, Sato K, Biernat W, Tachibana O, von Ammon K, Ogata N, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H: Incidence and timing of p53 mutations during astrocytoma progression in patients with multiple biopsies. Clin Cancer Res 3:523-530, 1997.

10. McCormack BM, Miller DC, Budzilovich GN, Voorhees GJ, Ransohoff J. Treatment and survival of low-grade astrocytoma in adults--1977-1988. Neurosurgery 31:636-642, 1992.

11. Vertosick FT Jr, Selker RG, Arena VC: Survival of patients with well-differentiated astrocytomas diagnosed in the era of computed tomography. Neurosurgery 28:496-501, 1991.

12. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS: Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. J Neurosurg 95:735-745, 2001.

13. Shafqat S, Hedley-Whyte ET, Henson JW: Age-dependent rate of anaplastic transformation in low-grade astrocytoma. Neurology 52:867-869, 1999.

14. Afra D, Osztie E: Histologically confirmed changes on CT of reoperated low-grade astrocytomas. Neuroradiology 39:804-810, 1997.

15. Afra D, Osztie E, Sipos L, Vitanovics D: Preoperative history and postoperative survival of supratentorial low-grade astrocytomas. Br J Neurosurg 13:299-305, 1999.

16. van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C: Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 64:581-587, 1998.

17. Franzini A, Leocata F, Cajola L, Servello D, Allegranza A, Broggi G: Low-grade glial tumors in basal ganglia and thalamus: natural history and biological reappraisal. Neurosurgery 35:817-820, 1994.

18. Hess KR: Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. J Neurooncol 42:227-231, 1999.

19. Rempel SA: Molecular biology of nervous system tumors. Hematol Oncol Clin N Am 15:979-1006, 2001.

20. Von Deimling A, von Ammon K, Schoenfeld D, Wiestler OD, Seizinger BR, Louis DN: Subsets of glioblastoma multiforme defined by molecular genetic analysis. Brain Pathol 3:19-26, 1993.

21. Lang FF, Miller DC, Koslow M, Newcomb EW: Pathways leading to glioblastoma multiforme: A molecular analysis of genetic alterations in 65 astrocytic tumors. J Neurosurg 81:427-236, 1994.

22. Walker DG, Duan W, Popovic EA, Kaye AH, Tomlinson FH, Lavin M: Homozygous deletions of the multiple tumor suppressor gene 1 in the progression of human astrocytomas. Cancer Res 55: 20-23, 1995.

23. Laws ER: Resection of Low grade gliomas. J Neurosurg 95:731-732, 2001.

24. Bampoe J, Bernstein M: The role of surgery in low grade gliomas. J Neurooncol 42:259-269, 1999.

25. Pollack IF, Claassen D, al-Shboul Q, Janosky JE, Deutsch M: Low-grade gliomas of the cerebral hemispheres in children: an analysis of 71 cases. J Neurosurg 82:536-547, 1995.

26. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE: The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. Cancer 74:1784–1791, 1994.

27. Scott JN, Brasher PM, Sevick RJ, Rewcastle NB, Forsyth PA: How often are nonenhancing supratentorial gliomas malignant? A population study. Neurology 59:947-949, 2002.

28. Schmidt MH, Berger MS, Lamborn KR, Aldape K, McDermott MW, Prados MD, Chang SM: Repeated operations for infiltrative low-grade gliomas without intervening therapy. J Neurosurg 98:1165-1169, 2003.

29. Brown DC, Gatter KC: Monoclonal antibody Ki67: its use in histopathology. Histopathology 17: 489-503, 1990.

30. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H: Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. Int J Cancer 31:13-20, 1983.

31. Matsumoto T, Fujii T, Yabe M, Oka K, Hoshi T, Sato K: MIB-1 and p53 immunocytochemistry for differentiating pilocytic astrocytomas and astrocytomas from anaplastic astrocytomas and glioblastomas in children and young adults. Histo-pathology 33: 446-452, 1998.

32. Torp SH: Diagnostic and prognostic role of Ki67 immunostaining in human astrocytomas using four different antibodies. Clin Neuropathol 21:252-257, 2002.

33. Hoshi M, Yoshida K, Shimazaki K, Sasaki H, Otani M, Kawase T: Correlation between MIB-1 staining indices and recurrence in low-grade astrocytomas. Brain Tumor Pathol 14:47-51, 1997.

34. Torp SH, Alsaker M: Ki-67 immunoreactivity, basic fibroblastic growth factor (bFGF) expression, and microvessel density as supplementary prognostic tools in low-grade astrocytomas. An immunohistochemical study with special reference to the reliability of different Ki-67 antibodies. Pathol Res Pract 198:261-265, 2002.

35. Sallinen PK, Haapasalo HK, Visakorpi T, Helen PT, Rantala IS, Isola JJ, Helin HJ: Prognostication of astrocytoma patient survival by Ki-67 (MIB-1), PCNA, and S-phase fraction using archival paraffin-embedded samples. J Pathol 174:275-282, 1994.

36. Montine TJ, Vandersteenhoven JJ, Aguzzi A, Boyko OB, Dodge RK, Kerns BJ, Burger PC: Prognostic significance of Ki-67 proliferation index in supratentorial fibrillary astrocytic neoplasms. Neurosurgery 34:674-678, 1994.

37. Schiffer D, Cavalla P, Chio A, Richiardi P, Giordana MT: Proliferative activity and prognosis of low-grade astrocytomas. J Neurooncol 34:31-35, 1997.

38. Fisher BJ, Naumova E, Leighton CC, Naumov GN, Kerklviet N, Fortin D, Macdonald DR, Cairncross JG, Bauman GS, Stitt L: Ki-67: a prognostic factor for low-grade glioma? Int J Radiat Oncol Biol Phys 52:996-1001, 2002.

39. Ralte AM, Sharma MC, Karak AK, Mehta VS, Sarkar C: Clinicopathological features, MIB-1 labeling index and apoptotic index in recurrent astrocytic tumors. Pathol Oncol Res 7:267-278, 2001.

40. McKeever PE, Strawderman MS, Yamini B, Mikhail AA, Blaivas M: MIB-1 proliferation index predicts survival among patients with grade II astrocytoma. J Neuropathol Exp Neurol 57:931-936, 1998.

41. Lafuente JV, Alkiza K, Garibi JM, Alvarez A, Bilbao J, Figols J, Cruz-Sanchez FF: Biologic parameters that correlate with the prognosis of human gliomas. Neuro-pathology 20:176-183, 2000.

42. Gasinska A, Krzyszk wski T, Niemiec J, Adamczyk A, Skolyszewski J: Prognostic significance of DNA ploidy and proliferation rate in human astrocytic gliomas. Folia Histochem Cytobiol 38:175-180, 2000.

43. Komine C, Watanabe T, Katayama Y, Yoshino A, Yokoyama T, Fukushima T: Promoter hypermethylation of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase is an independent predictor of shortened progression free survival in patients with low-grade diffuse astrocytomas. Brain Pathol 13:176-184, 2003.

44. Yuan Q, Matsumoto K, Nakabeppu Y, Iwaki T: A comparative immunohisto-chemistry of O6-methylguanine-DNA methyltransferase and p53 in diffusely infiltrating astrocytomas. Neuropathology 23:203-209, 2003.

45. Varela M, Ranuncolo SM, Morand A, Lastiri J, De Kier Joffe EB, Puricelli LI, Pallotta MG: EGF-R and PDGF-R, but not bcl-2, overexpression predict overall survival in patients with low-grade astrocytomas. J Surg Oncol 86:34-40, 2004.

46. Abdulrauf SI, Edvardsen K, Ho KL, Yang XY, Rock JP, Rosenblum ML: Vascular endothelial growth factor expression and vascular density as prognostic markers of survival in patients with low-grade astrocytoma. J Neurosurg 88:513-520, 1998.

47. Yao Y, Kubota T, Sato K, Kitai R, Takeuchi H, Arishima H: Prognostic value of vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1 and Flk-1 in astrocytic tumours. Acta Neurochir (Wien) 143:159-166, 2001.

48. Taniguchi K, Wakabayashi T, Yoshida T, Mizuno M, Yoshikawa K, Kikuchi A, Nakashima N, Yoshida J: Immunohistochemical staining of DNA topoisomerase II alpha in human gliomas. J Neurosurg 91:477-482, 1999.

49. Mizumatsu S, Tamiya T, Ono Y, Abe T, Matsumoto K, Furuta T, Ohmoto T: Expression of cell cycle regulator p27Kip1 is correlated with survival of patients with astrocytoma. Clin Cancer Res 5:551-557, 1999.

50. Hilton DA, Penney M, Evans B, Sanders H, Love S: Evaluation of molecular markers in low-grade diffuse astrocytomas: loss of p16 and retinoblastoma protein expression is associated with short survival. Am J Surg Pathol 26:472-478, 2002.

51. Ishii N, Tada M, Hamou MF, Janzer RC, Meagher-Villemure K, Wiestler OD, Tribolet N, Van Meir EG: Cells with TP53 mutations in low grade astrocytic tumors evolve clonally to malignancy and are an unfavorable prognostic factor. Oncogene 18:5870-5878, 1999.

Correspondencia:
Dr. Enrique Caro Osorio
ecaro@itesm.mx

GINECO-OBSTETRICIA

Conocimiento y aplicación de estrategias para la prevención de la enfermedad neonatal temprana por *streptococcus* grupo B en el área metropolitana de Monterrey, Nuevo León

- Dr. Enrique Saldívar Ornelas[1]
- Enrique Soto Medina[2]
- Marcela Sandoval Garza[3]
- Maria de Lourdes Quintanilla Dieck[4]
- Paola Gómez Albores[5]

Resumen

• *Objetivos:*
Determinar en ginecólogos y médicos residentes del área metropolitana de Monterrey el conocimiento de las diversas estrategias propuestas para la prevención de la enfermedad neonatal temprana por *streptococcus* del grupo B (ENTxSGB); identificar si se aplican efectivamente dichas estrategias, y en caso de no ser así, tratar de conocer los motivos de su no aplicación.

• *Materiales y Métodos:*
Se realizó un estudio transversal de observación dirigido a médicos ginecólogos y residentes de la especialidad en el área metropolitana de Monterrey, mediante la aplicación de una encuesta. Fueron 111 el total de los médicos encuestados, y de estos, el número de médicos residentes incluidos representaba el 30% del total de los mismos en el estado de Nuevo León. La encuesta consistió en un total de 3 preguntas de opción múltiple en donde se evaluó el conocimiento acerca de las medidas preventivas para la ENTxSGB propuestas por el Center for Disease Control (CDC), en su boletín técnico del 2002, y por último, una pregunta abierta que cuestionaba si incorpora en su práctica médica alguna de estas estrategias.

• *Resultados:*
Acerca de la mejor estrategia preventiva, de los 111 encuestados: 31.5% respondieron aplicar antibióticoprofilaxis intra-parto en pacientes con factores de riesgo, 18.9% indicaron realizar cultivo de tercio inferior de vagina y recto entre la semana 35 y 37 de gestación. Sobre los 3 factores de riesgo intraparto, las respuestas más frecuentes fueron: ruptura prematura de membranas por más de 18 horas con el 55.9% de los encuestados, temperatura intra-parto mayor a 38ºC por el 50.5%, y trabajo de parto prolongado por el 46.8%; sin embargo, sólo 8 (7.2%) identificaron adecuadamente los 3 factores de riesgo intraparto más sensibles para predecir la ENTxSGB. Un total de 44 (39.6%) identificó el antibiótico adecuado para tratar a pacientes colonizadas por SGB o con factores de riesgo. Sólo 2 de los encuestados, médicos residentes de la especialidad, identificaron correctamente las repuestas a las 3 preguntas; sin embargo, ninguno de ellos tenía incorporado en su práctica obstétrica alguna de estas estrategias.

1 Dirección del Departamento de Gineco-Obstetricia, Hospital San José Tec de Monterrey.
2,3,4,5 Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey.

• *Conclusión:*
Los resultados de esta encuesta demuestran inconsistencia ante las pruebas de escrutinio y profilaxis para la prevención primaria de ENTxSGB por especialistas en el área de obstetricia en la zona metropolitana de Monterrey. La actualización de estrategias por los médicos especialistas y por los residentes es un área de oportunidad que podrá disminuir la prevalencia de la ENTxSGB, y el impacto secundario de las medidas mal implementadas como lo es la antibioticoprofilaxis indiscriminada.

Introducción

La colonización neonatal intraparto por *streptococcus* del grupo B (SGB) es uno de los principales factores de riesgo para la aparición de la enfermedad neonatal temprana por *streptococcus* del grupo B (ENTxSGB), la cual conlleva el desarrollo de sepsis o neumonía y, menos comúnmente, meningitis, osteomielitis o artritis séptica. Según el CDC, aproximadamente del 10% a 30% de las mujeres embarazadas están colonizadas con este agente patógeno en vagina o recto.[1] Se estima en México una mortalidad del 3 a 15 neonatos por (ENTxSGB) por cada 1,000 nacidos vivos.[2]

El SGB es una bacteria gram positiva capsular que forma parte de la flora faríngea del tracto gastrointestinal y genital. La infección de un neonato por SGB puede ocurrir de diferentes maneras. La principal vía de transmisión ocurre durante el paso del feto por el canal de parto en una mujer colonizada con esta bacteria. Una vez que el neonato ha sido colonizado en la piel o mucosas, éste puede desarrollar la ENTxSGB en espacio de horas a días. La infección también puede suceder in-útero por migración ascendente del microorganismo en una mujer colonizada, típicamente asintomática. La aspiración fetal del líquido amniótico infectado puede causar muerte intrauterina, neumonía o sepsis neonatal. Aunque no todos los neonatos desarrollan infecciones, la transmisión madre-hijo ocurre entre el 29% a 70% de los casos.[3]

En los años setenta se manifiesta que la ENTxSGB fue la causa más frecuente de morbi-mortalidad infecciosa en los Estados Unidos, indicó una mortalidad de aproximadamente 50%.[4, 5, 6, 7] Antes del uso de antibióticos intraparto, la incidencia de enfermedad neonatal por SGB tenía un rango de entre 2 y 3 casos por cada 1,000 nacidos vivos.[8,9] Gracias a la implementación de medidas preventivas en los años noventa, la incidencia de enfermedad neonatal temprana disminuyó en un 70% hasta llegar a 0.5 casos por cada 1,000 nacidos vivos en 1999.[10] (Gráfica 1). Otros países que han adoptado estas medidas preventivas han logrado resultados similares.[11, 12, 13]

En México en un estudio realizado a nivel nacional se encontró que la seroprevalencia de SGB en mujeres en edad reproductiva era del 90.2%.[14] Así mismo, se estima una mortalidad aproximada de 3 a 15 neonatos por ENTxSGB por cada 1,000 nacidos vivos.[2] Aun con estas estadísticas, la Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido,[15] no incluye la toma del cultivo entre la semana 35 y 37 del embarazo como medida preventiva establecida por la CDC.[16]

Las recomendaciones actuales de la CDC establecen que:[16]

- A todas las mujeres embarazadas se les debe de tomar un cultivo del tercio inferior de vagina y recto entre las semanas 35 y 37 para determinar colonización por SGB.

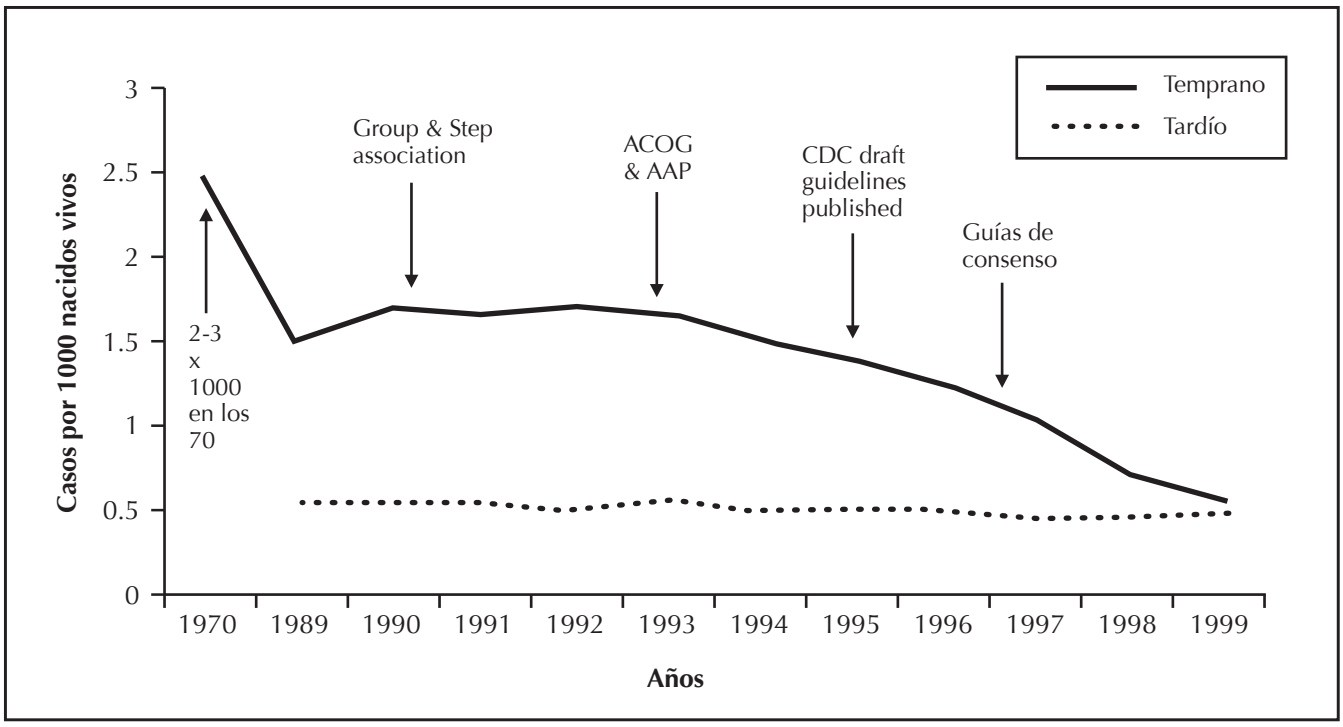
- El uso de los factores de riesgo como estrategia para prevención de la enfermedad neonatal temprana por SGB actualmente no es aceptable, y solamente se debe de utilizar cuando los resultados del cultivo aún no estén listos al inicio del trabajo de parto. Dichos factores de riesgo son trabajo de parto prematuro menor a 37 semanas, ruptura de membranas por más de 18 horas y/o hipertermia mayor o igual a 38ºC.

- Todas aquellas mujeres identificadas por cultivo como portadoras de SGB deberán recibir antibioticoprofilaxis cuando inicie el trabajo de parto o la ruptura de membranas.

- Aquellas mujeres con un cultivo negativo (dentro de 5 semanas) aun con factores de riesgo no requieren antibioticoprofilaxis para la prevención de la ENTxSGB, en la cual se establece el uso de penicilina G o ampicilina como fármacos de primera elección. En caso de alergia a la penicilina, se pueden utilizar cefazolina, clindamicina, eritromicina o vancomicina.

- La colonización en embarazos previos no es indicación para antibioticoprofilaxis en embarazo actual.

Gráfica 1



En esta gráfica se observa cómo ha disminuido la incidencia de la ENTxSGB a través de los años, así como las diferentes actividades de prevención prevalentes durante cada periodo. Con una incidencia de 1.5 casos anuales por cada 1000 nacidos vivos en 1989, se inician los esfuerzos preventivos para lograr en el año de 1999 una reducción al 70% de 0.5 casos por 1000 nacidos vivos. En 1990 aparecen las guías propuestas por la asociación para la prevención de la ENTxSGB, durante 1992 y 1993 aparecen primero la guía del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), y posteriormente la de la Academia Americana de Pediatría (AAP). En 1995 emerge la primera guía propuesta por la CDC con este mismo propósito, y en 1998 aparecen las guías consensuadas. Es de notar que la enfermedad tardía por SGB no ha sido impactada por estas estrategias debido a que su mecanismo de transmisión no responde a los propuestos para la ENTxSGB.

En diversos estudios se ha evaluado el conocimiento de médicos acerca de la enfermedad y la implementación de medidas preventivas. Una encuesta aplicada a proveedores de cuidados prenatales en Connecticut y Minnesota, EEUU, en el año de 1998, demostró que más del 80% tenían una política preventiva para la ENTxSGB.[17] Otro estudio realizado por la ACOG (American Academy of Obstetrics and Gynecologists) a sus miembros en el 2000 encontró que el 98% de los que respondieron a las encuestas tenían una táctica preventiva, de los cuales el 75% utilizaba una estrategia basada en cultivo.[18] En ambos estudios, los encuestados respondieron correctamente a preguntas sobre las estrategias preventivas recomendadas. [17,18]

Debido a que consideramos que en México existe una prevalencia similar de esta enfermedad a la de otros países, es importante analizar en los médicos tratantes el conocimiento y el uso de esta guía encaminada a la prevención de la ENTxSGB.

Objetivos

Los objetivos de este estudio incluyen:

1. Determinar en ginecólogos y médicos residentes del área metropolitana de Monterrey el conocimiento de las diversas estrategias para la prevención de la ENTxSGB.

2. Determinar si se aplican efectivamente dichas estrategias, y en su defecto, conocer los motivos de su no aplicación.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio transversal observacional dirigido a Médicos Ginecólogos y Residentes de la especialidad en el área metropolitana de Monterrey, del 15 de marzo al 1 de abril de 2003, donde se aplicó una encuesta anónima por alumnos de 5º año de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

durante su rotación de Ginecología y Obstetricia (G y O). Los encuestados forman parte de las siguientes instituciones: Hospital Metropolitano (HGOGGNL), Hospital Regional de Especialidades Número 23, Hospital Regional del ISSSTE, Hospital Universitario José E. González, Hospital y Centro Médico Santa Engracia, Comité de Mortalidad Materna estado de Nuevo León, Hospital y Centro Médico San José Tec de Monterrey, Centro de Ginecología y Obstetricia de Monterrey (CEGOMSA), Hospital Christus Muguerza Conchita, Hospital de maestros Sección 50, NOVA, y los consultorios Peri-Muguerza. Se encuestó por lo menos al 30% de los residentes de todos los programas de residencias de G y O de Nuevo León. Se contestó el formato bajo supervisión directa de los estudiantes. De cada participante se tomó en cuenta la edad, si era médico especialista o residente en G y O, y el número aproximado de pacientes obstétricas en el medio privado y/o público que atiende a la semana.

La encuesta consistió en un total de 4 preguntas: 3 de opción múltiple y una abierta con dos posibilidades de respuesta. En la pregunta inicial se evaluó el conocimiento del médico acerca de la mejor estrategia para prevenir la ENTxSGB. Posteriormente se les pidió escoger los 3 factores de riesgo intraparto para la aparición temprana de la enfermedad por SGB. La tercera pregunta consistió en averiguar qué antibiótico utilizaría el médico como primera elección para la prevención de la transmisión vertical por SGB. Por último, se interrogó si incorpora en su práctica médica alguna estrategia para la prevención de ENTxSGB.

Resultados

Durante el período determinado para el estudio se obtuvo un total de 111 encuestas. De los médicos encuestados, 51 eran ginecólogos practicantes (46%) y 59 eran residentes en Ginecología y Obstetricia (54%). Del número de pacientes obstétricas que los participantes refirieron que atienden a la semana, el 21% corresponde a la consulta privada y el 79% a la consulta pública. Los médicos que consultan en el medio privado atienden un promedio de 9.3 pacientes a la semana. En cambio, en el área pública, esta cifra es de 36. Es importante considerar que algunos médicos enumeraban la atención tanto en pacientes públicas como privadas.

En la primera pregunta, la mayoría de los encuestados respondieron que la mejor estrategia para prevenir la ENTxSGB es por antibioticoterapia intraparto en pacientes con factores de riesgo (35, 31.5%). La totalidad de respuestas de la pregunta 1 se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1 – Pregunta 1: ¿Cuál considera usted que es la mejor estrategia para prevenir la enfermedad neonatal por SGB?

Respuesta	Número de respuestas*	% del total
Tinción de Gram del tercio inferior de vagina	9	7.7%
Operación cesárea a la semana 38 de gestación	0	0%
Cultivo del tercio inferior de vagina y recto entre las semanas 35 y 37 de la gestación	21	17.9%
Cultivo cervical y tercio superior vaginal entre las semanas 35 y 37 de la gestación	21	17.9%
Hemocultivo a la semana 36 de gestación	8	6.8%
ELISA de secreción vaginal a la semana 36 de gestación	2	1.7%
Antibióticoterapia intra-parto en pacientes con factores de riesgo	35	29.9%
Examen general de orina a la semana 37 de gestación	5	4.3%
Cultivo del tercio inferior de vagina y recto entre las semanas 24 y 28 de gestación	12	10.3%
Aplicación de vacuna	3	2.6%
Otro	1	0.9%
TOTAL	**117**	**100%**

ELISA: Ensayo inmunosorbente ligado a enzimas (ing. Enzyme-linked immunosorbent assay)

* El número de respuestas de esta pregunta excede al número total de personas encuestadas porque a pesar de indicar que se marcara sólo una respuesta, no todos siguieron dichas instrucciones.

Las respuestas para la segunda pregunta relacionada con los factores de riesgo intraparto se muestran en la Tabla 2.

Las respuestas a la pregunta 3 se exhiben en la Tabla 3.

Tabla 2
Pregunta 2: ¿Los 3 factores que considera usted que son de riesgo intraparto para la aparición temprana de la enfermedad por SGB?

Respuesta*	Número de respuestas	% del total
Trabajo de parto pre-término	30	10.9%
Ruptura de membranas por más de 18 horas	62	22.5%
Ruptura de membranas por más de 6 horas	43	15.6%
Líquido amniótico teñido de meconio	1	0.4%
Embarazo post-término	0	0%
Temperatura intraparto mayor a 38°C	56	20.4%
Trabajo de parto prolongado	52	18.9%
Bacteriuria asintomático	31	11.3%
Otro	0	0%
TOTAL	275	100%

* Para esta pregunta, era posible marcar más de una respuesta, con tal de identificar la totalidad de los factores de riesgo para la aparición temprana de la enfermedad en cuestión.

Tabla 3
Pregunta 3: ¿Qué antibiótico utilizaría usted como primera elección para la prevención de la transmisión vertical por SGB?

Respuesta*	Número de respuestas	% del total
Penicilina intramuscular ante-parto	21	18.9%
Penicilina intravenosa intraparto	44	39.7%
Clindamicina intravenosa intraparto	1	0.9%
Ampicilina vía oral anteparto	21	18.9%
Cefalexina vía oral anteparto	13	11.7%
Cefazo Lina intravenosa ante parto	6	5.4%
Eritromicina vía oral anteparto	2	1.8%
Otro	2	1.8%
Ninguno	1	0.9%
TOTAL	111	100%

* En esta pregunta se les indicó a los encuestados que marcaran solamente una respuesta.

La última pregunta sobre la aplicación en la práctica de alguna estrategia para la prevención de ENTxSGB obtuvo 71 negativas (68%) y 33 respuestas afirmativas (32%). Las explicaciones de las respuestas afirmativas como de las negativas se despliegan en la Tabla 4.

Tabla 4
Pregunta 4: ¿Usted tiene incorporado en su práctica alguna estrategia para la prevención de enfermedad neonatal temprana por SGB?

Respuesta	Número de respuestas*
NEGATIVA	
Poca presencia en México	19
Falta de recursos o demasiado caro	6
No existe un protocolo	8
Desconocimiento	4
Yo no tomo las decisiones	4
No lo necesitan mis pacientes	2
Tratamiento post-parto	1
Buena asepsia	1
Pacientes pediátricos	1
TOTAL	**46**
AFIRMATIVA	
Antibiótico intraparto	11
Cultivo	10
Factores de riesgo	5
Disminuir el número de tactos	2
Buen control prenatal	2
TOTAL	**30**

* Algunas encuestas tenían más de una respuesta.

Comentario

Actualmente alrededor del 10% al 30% de todas las mujeres embarazadas están colonizadas por SGB.[1] Esta colonización es un factor de riesgo importante para la aparición de la ENT. Gracias a los esfuerzos preventivos recomendados por diferentes instituciones, la incidencia de esta enfermedad ha disminuido en la década de los noventa.[10] Por lo tanto, el uso de dichas recomendaciones es esencial para lograr en nuestro país una disminución en la incidencia similar a la comprobada en otras naciones.

Este estudio no se limita a evaluar el conocimiento de los médicos con respecto al riesgo de padecer la ENTxSGB, sino que también proporciona una idea general de las estrategias preventivas que se llevan a

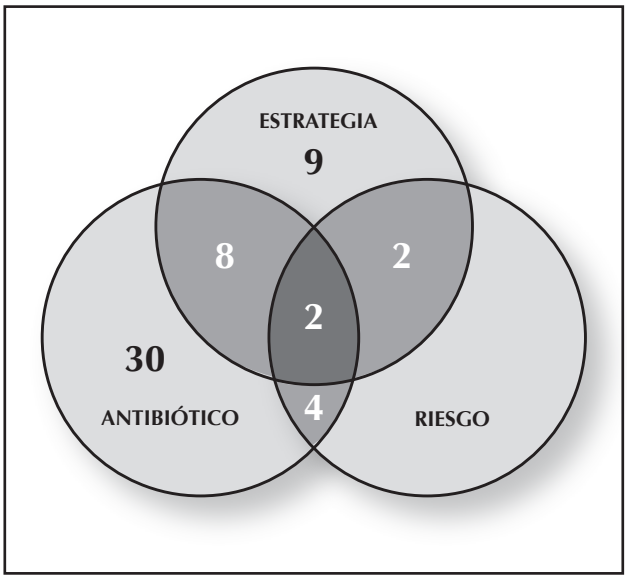
cabo en las consultas obstétricas de control prenatal en el área metropolitana de Monterrey. Aproximadamente un 38% de los encuestados conoce la mejor estrategia de prevención, es decir, tomar un cultivo entre la semana 35 y 37 de gestación. Sin embargo, sólo la mitad de estos sabe que la muestra se debe tomar del tercio inferior de vagina y recto. La respuesta más común fue que se indica antibioticoterapia en base a la identificación de los factores de riesgo. Según la última actualización de la CDC al respecto, uno de los cambios principales que se realizaron en las recomendaciones anteriores fue que la estrategia de prevención se debe basar en el cultivo, a diferencia de la evaluación del riesgo relativo en la mujer. Si buscamos una razón para la respuesta más popular, se puede asumir que dicha respuesta fue basada en las recomendaciones previas a la última actualización.

Un total de 7.2% de los encuestados identifica los 3 factores de riesgo intraparto. Si la recomendación indica que en caso de no haber realizado el cultivo, los factores de riesgo deben de ser la guía para el médico en el uso del antibiótico como profilaxis, la gran mayoría no reconoce por lo menos una de las situaciones en las que es necesario recurrir a estrategias preventivas de esta enfermedad en el neonato.

El tratamiento adecuado fue reconocido por un 39.6%, cuando las demás respuestas tuvieron pocas menciones, como máximo un 18.9%. Esto indica que una proporción considerable de los médicos conoce el manejo adecuado en la prevención de la enfermedad. Sin embargo, de los encuestados que ratificaron el tratamiento correcto, alrededor de una quinta parte reconoce la mejor estrategia de prevención, mientras que poco más de una décima parte identifica los factores de riesgo. Es decir, aquellos médicos que saben en qué situaciones se indica la antibioticoprofilaxis, el 44% utiliza el antibiótico inadecuado; y un 68% da el antibiótico correcto en una situación no indicada (Ver Figura 1).

Sólo el 1.8% respondió adecuadamente a las tres preguntas y los participantes que conforman este porcentaje son residentes. Es decir, esta proporción de médicos reconoce la mejor estrategia de prevención, los factores de riesgo y la antibiocoprofilaxis adecuada tal como lo indica la CDC en las recomendaciones más recientes. No obstante, no aplican este manejo en su práctica médica bajo las justificaciones de la escasa presencia de la enfermedad y falta de recursos, como lo contestaron en la última pregunta.

Figura 1



Esta figura muestra los resultados de la encuesta con relación a las respuestas correctas. Estrategia adecuada, factores de riesgo correctamente identificados y antibiótico de primera elección adecuado. Se observa que 50 de los encuestados no obtuvieron alguna respuesta correcta.

Un 68% de los encuestados no ha incorporado en su práctica médica alguna estrategia para la prevención de la ENTxSGB. Por mucho, la razón más común fue la poca presencia en México, aun y cuando la literatura confirma que el SGB es uno de los agentes causales más frecuentes de la enfermedad en el neonato. El 32% sí lo incorpora, y su estrategia más utilizada es la antibioticoprofilaxis indiscriminada. Como se mencionó, aproximadamente 38% de los encuestados saben que la estrategia de prevención es tomar un cultivo, aunque solamente menos de la décima parte lo aplica en su práctica clínica. El hecho de conocer las recomendaciones no es garantía de que éstas se realicen.

El 45.04%, es decir, casi la mitad de los encuestados, no identificó alguna de las respuestas correctas.

Conclusiones

En base al análisis de los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que la guía de prevención prenatal de la ENTxSGB comunicada por la CDC se desconoce por un número considerable de médicos especialistas y residentes del área metropolitana de Monterrey. Sin embargo, los pocos que sí la conocen no la aplican con la justificación de la escasez de recursos y la poca presencia de esta enfermedad.

Es necesario realizar estudios posteriores para determinar la presencia de esta enfermedad en México, y comparar esta cifra con la de otros países que ya han implementado estas estrategias preventivas. Así se podrá demostrar la eficacia de las mismas y el impacto que tendrá el hecho de realmente aplicarlas en nuestro medio.

Resulta interesante que la mayoría de los médicos que tienen incorporado en su práctica alguna estrategia preventiva utilizan antibiótico intraparto, a pesar de no haber identificado los factores de riesgo. Es decir, existe un uso indiscriminado de antibióticos. Consideramos importante determinar los efectos secundarios de dicha medida profiláctica injustificada, como por ejemplo, crear resistencia a ciertos antibióticos en la madre así como en el neonato.

De impacto es que los médicos que conocen las estrategias preventivas a seguir no las implementan, justifican esto con la poca presencia y la escasez de recursos económicos. Sin embargo, no parece haber ningún obstáculo para que los médicos practicantes indiquen la antibioticoprofilaxis intraparto sin haber confirmado su necesidad en la mujer, ya sea con un cultivo positivo o con factores de riesgo presentes. Otra área de oportunidad es comparar los costos de este uso indiscriminado de antibióticos con la realización de cultivos a la semana 34 a 38 del embarazo, la estrategia de detección adecuada según la CDC. Por otro lado, la poca información encontrada en la literatura y utilizada como justificación por los participantes, puede ser un efecto directo de la antibioticoprofilaxis indiscriminada.

Este estudio demuestra inconsistencia ante las pruebas de escrutinio y profilaxis para SGB por especialistas en la medicina materno-fetal. La actualización en estrategias por los médicos especialistas y por los residentes es un área de oportunidad que podrá disminuir la presencia de la ENTxSGB y el impacto secundario de las medidas mal implementadas como lo es la antibioticoprofilaxis indiscriminada.

Referencias bibliográficas

1. Reagan JA, Klebanoff MA, Nugent RP. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Obstet Gynecol 1991;77:604-10.

2. Solórzano-Santos F, Echaniz-Aviles G, Conde-Glez CJ, Calderon-Jaimes E, Arredondo-Garcia JL, Beltran-Zuniga M. Cervicovaginal infection with group B streptococci among pregnant Mexican women. J Infect Dis. 1989 May;159(5):1003-4.

3. Crespo MP, Vélez JD. Importancia clínica del Streptococcus agalactie como causante de infección. Colombia Med 1996;27:53-8.

4. Baker CJ, Barrett FF, Gordon RC, Yow MD. Suppurative meningitis due to streptococci of Lancefield group B: a study of 33 infants. J Pediatr 1973;82:724–9.

5. Barton LL, Feigin RD, Lins R. Group B beta hemolytic streptococcal meningitis in infants. J Pediatr 1973;82:719–23.

6. Franciosi RA, Knostman JD, Zimmerman RA. Group B streptococcal neonatal and infant infections. J Pediatr 1973; 82:707–18.

7. McCracken GH. Group B streptococci: the new challenge in neonatal infections. J Pediatr 1973;82:703–6.

8. Zangwill KM, Schuchat A, Wenger JD. Group B streptococcal disease in the United States, 1990: report from a multistate active surveillance system. MMWR 1992;41 (SS-6):25–32.

9. Baker CJ, Edwards MS. Group B streptococcal infections. In: Remington J, Klein JO, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990:742–811.

10. Schrag SJ, Zywicky S. Farley MM, et al. Group B streptococcai disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000;342:15-20.

11. Jeffery HE, Lahra MM. Eight-year outcome of universal screening and intrapartum antibiotics for maternal group B streptococcal carriers. Pediatrics 1998;101:(1).

12. Isaacs D, Royle JA, Australasian Study Group for Neonatal Infections. Intrapartum antibiotics and early onset neonatal sepsis caused by group B Streptococcus and by other organisms in Australia. Pediatr Infect Dis J 1999;18:524–8.

13. Davies HD, Adair CE, Schuchat A, Low DE, Sauve RS, McGeer A. Physicians' prevention practices and incidence of neonatal group B streptococcal disease in 2 Canadian regions. CMAJ 2001;164: 479–85.

14. Palacios-Saucedo G, Caltenco-Serrano R, Torres-López J, Tapia-Conyer R, Muñoz-Hernández O, Solórzano-Santos F. Exposición a Estreptococo del grupo B en mujeres mexicanas de edad reproductiva. Salud Pública de México 2002; 44.

15. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993, Atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio y del recién nacido. Criterios y procedimientos para la prestación del servicio.

16. CDC. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines. MMWR 2002;51 (RR-11): 1-22.

17. CDC. Adoption of perinatal group B streptococcal disease prevention recommendations by prenatal-care providers—Connecticut and Minnesota,1998. MMWR 2000; 49:228–32.

18. Watt JP, Schuchat A, Erickson K, Honig JE, Gibbs R, Schulkin J. Group B streptococcal disease prevention practices of obstetricia-ngynecologists. Obstet Gynecol 2001;98:7–13.

Correspondencia:
Dr. Enrique Saldívar Ornelas
ejso@itesm.mx.

Investigadores
- Iris Lavinia Galván Martínez
- Antonio Romo de Vivar Chávez
- Zayra Adriana Mendoza Sánchez
- Adriana Hernández Salas

PEDIATRÍA

Síndrome nefrótico de cambios mínimos: Actualidad

- Dr. Pedro Ramos Contreras[1]
- Christian I. Villeda Sandoval[2]

El síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM) es un padecimiento con una incidencia importante dentro de la población infantil. Actualmente se cuenta con criterios diagnósticos y de tratamiento definidos para la enfermedad. Sin embargo, aún hay mucha información que se desconoce en cuanto a su origen y causas. El presente artículo muestra un panorama general de los avances en el estudio del SNCM en el presente siglo.

Introducción

La incidencia anual del síndrome nefrótico es de 2 a 7 casos por cada 100,000 niños menores de 18 años[1] y una prevalencia de cerca de 16 casos por cada 100,000 personas, lo que la convierte en una enfermedad relativamente común en niños. El pico de aparición se da entre los 2 y 3 años de edad, excepto por la nefrosis congénita. Los síndromes nefróticos son más comúnmente causados por 2 enfermedades idiopáticas: síndrome nefrótico de cambios mínimos (SNCM) y la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GSFS). La causa de ello permanece desconocida, pero hay evidencia que sugiere que puede ser un desorden primario de células T que lleva a una disfunción en los podocitos en los glomérulos, que ocasiona alteraciones en la permeabilidad selectiva de la barrera glomerular. [2]

El SNCM ocupa el 76% de los casos de nefropatía en niños de 1 a 12 años, y el 43% en los jóvenes de 13 a 19 años, lo que la convierte en la nefropatía más común en la infancia.

Los pacientes con SNCM son tratados inicialmente con corticosteroides. El carácter responsivo a este tratamiento es de mucha importancia, ya que permite brindar un pronóstico más acertado que utilizando otros criterios como la histopatología. Se pueden utilizar otras drogas como los agentes alquilantes, ciclosporina o levamisol para los síndromes resistentes a esteroides. Sin embargo, el SNCM se considera una enfermedad sensible a esteroides.[2]

Factores predisponentes

Por varias décadas, se ha aceptado una relación entre los procesos inmunes y alergias como parte del origen del SNCM, ya que se ha encontrado, por ejemplo, que la IgE (Inmunoglobulina E) se encuentra elevada en la fase nefrótica de la enfermedad. Se ha buscado relacionar la IgE con el origen del SNCM, pero hasta ahora no se ha encontrado una relación directa de la IgE como agente causal o predisponente del SNCM, pero puede sugerir un trasfondo inmunológico que se reflejaría en una síntesis anormal de IgE al comienzo del padecimiento.[3]

También se ha considerado al SNCM como una alteración en las células T helper (linfocitos auxiliares), principalmente la expresión aumentada de Th2, por lo que se ha postulado que una alteración entre los linfocitos Th1 y Th2 podría contribuir en su etiología.[4]

1 Departamento de Pediatría, Hospital San José Tec de Monterrey.
2 Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey.

Dentro de las alergias, que también se consideran una alteración en células T, se ha postulado la hipótesis de higiene. Ésta nos dice que un mayor contacto con agentes patógenos estimula el sistema inmune y aumenta la expresión de Th1, mientras que medidas higiénicas que disminuyen el contacto con estos agentes provocarían la expresión disminuida de Th1, que favorecería la expresión del tipo Th2. De esta manera se crearía un desbalance entre ambos tipos de células T. Como se ha dicho, el SNCM se considera, también, una alteración en las células T y por ello, recientemente se ha traspolado la hipótesis de higiene al SNCM en un intento por explicar su etiología. Se ha observado que este padecimiento es más común en naciones industrializadas con mejores medidas preventivas ante el contacto con patógenos. Las medidas preventivas evitarían que el contacto con agentes patógenos estimule las células Th1 y se expresaran en mayor cantidad las Th2. De esta manera habría un desbalance entre ambas células favoreciendo la aparición de desórdenes inmunológicos. Como evidencia se tiene que el SNCM es raro en los países en vías de desarrollo de África y Sudamérica, en contraste con los países industrializados, sin embargo, esta hipótesis sólo ha sido presentada y requiere de más estudios para su validación.[5]

Genética

Actualmente, no se han encontrado evidencias claras de una relación entre el SNCM y alguna alteración genética en los pacientes que la padecen. Sin embargo, se realizó un estudio donde se buscaron alteraciones en pacientes con síndrome nefrótico, algunos con GSFS y otros con SNCM. Se encontró que los pacientes mostraban una alteración localizada en el cromosoma Iq25-31. En esta región se localiza el gen NPHS2, que codifica a una proteína de membrana denominada podocina. Esta disfunción genética ocasiona una podocitopatía recesiva, y ya que el SNCM se caracteriza por alteraciones en los podocitos, se puede suponer alguna relación entre ellas.[6] Pero se requiere de mayores estudios específicos para el SNCM para corroborar tal relación.

Sin embargo, recientemente se estudió a un grupo de familias con síndrome nefrótico sensible a esteroides con una herencia, aparentemente, autosómica recesiva. El mismo autor reportó que había encontrado el primer locus relacionado con este padecimiento en el cromosoma 2p12-p13.2 y lo denominó SSNS1.[7] Se deberá seguir investigando la relación concreta de este locus con la enfermedad en cuestión.

Fisiopatología

Este campo goza de la atención de diversos estudios que buscan dilucidar las causas de la enfermedad y su expresión en los pacientes.

Recordemos que la pared glomerular consta de tres elementos estructurales que constituyen la barrera con permeabilidad selectiva del glomérulo. Se compone de células endoteliales con fenestraciones, una membrana basal y células epiteliales especializadas llamadas podocitos. Estos últimos, muy importantes en el SNCM, se caracterizan porque poseen los denominados procesos podales.

Actualmente, la función de los podocitos recibe mucha atención por parte de los investigadores, ya que se han encontrado que en el SNCM aparecen glomérulos cuyos podocitos aparecen fusionados por la desaparición de sus procesos podales. Se cree que un aplanamiento o desaparición de los procesos podales de los podocitos incrementa la permeabilidad de la pared capilar glomerular,[8] este es el hallazgo característico del SNCM.

Como se ha comentado en el apartado anterior, se han sugerido genes de susceptibilidad para la aparición del SNCM. Se han identificado algunas mutaciones en los genes codificadores de las proteínas de los podocitos en estudios de síndrome nefrótico heredado, lo que destaca la importancia del podocito en esta enfermedad. Las alteraciones en los podocitos y el resto de la barrera glomerular se han atribuido a una respuesta alterada de los linfocitos T, que puede producir un factor de permeabilidad que interfiera con la expresión y función de las proteínas de podocitos y causar la proteinuria, características del síndrome nefrótico.

Sin embargo, la participación de los linfocitos T no está completamente clara en el SNCM. Pero se ha postulado que el SNCM es una enfermedad renal caracterizada por una producción alta de citocinas por células inmunológicas. Por esta sospecha se estudió el rol de las citocinas interleucina (IL) 1 y 8, producidas por monocitos, que han sido encontradas en niveles altos durante la aparición del SNCM.[9] Debido a la relación del factor nuclear KappaB (NFKappaB) en la regulación de la producción de estas citocinas se investigó su comportamiento durante la enfermedad, y al término de la misma se encontró que el NK-KappaB se encontraba muy bajo o no se detectaba

durante la enfermedad activa, en contraste con la remisión de la enfermedad, donde no se encontraban anormalidades.[10] Esto apoya la hipótesis de que las citocinas tienen un rol importante en el SNCM, además de crear la sospecha de que los monocitos pudieran estar involucrados, además de las células T, en esta enfermedad.

Cabe destacar que la información presentada anteriormente es contraria a los reportes de otros investigadores, quienes sostienen que la IL-8 y el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa no tienen un rol específico en la patogénesis del SNCM.[11]

Finalmente, se ha estudiado el comportamiento de los podocitos durante el SNCM y se ha postulado que las integrinas alfa 3 y beta, que se han localizado en la membrana basal, tienen relación con el comportamiento e integridad de los podocitos durante la enfermedad.

En relación con estas moléculas se detectaron los distroglicanos (DG) alfa y beta, precisamente en el mismo lugar que las primeras. El estudio realizado por microscopio inmunoelectrónico dio pruebas de que los podocitos se adhieren a la membrana basal a través de estos DG. En el curso del SNCM se encontró que la densidad de los DG alfa y beta se reducía 25 y 50%, respectivamente. Después de tratamiento con esteroides, la densidad de los DG regresaba a niveles normales. Esto sugiere una participación de los DG en la integridad de los podocitos en el SNCM y podría aportar ideas terapéuticas o diagnósticas al conocer exactamente su participación.

En otro estudio que buscaba conocer el comportamiento de los podocitos se encontró que en las nefropatías había una reducción en sus niveles de nefrina, podocina y podocalicina, mientras que había un incremento en los niveles de mRNA para las mismas proteínas.[9] Esto apoya la idea de que las alteraciones estructurales del podocito son muy importantes en el SNCM y merece una investigación más extensa.

En este campo no se han encontrado contribuciones novedosas. Pero se encontró un estudio que aconsejaba utilizar la presencia de podocitos en la orina en el diagnóstico del SNCM.[12] Se destaca su importancia como un medio para diferenciar el SNCM y la GSFS, que pudiera confundir al médico.

Tratamiento

Casi el 95% de los pacientes son SNCM responde al tratamiento de 8 semanas con prednisona, incluso el 75% tiene remisión de la enfermedad a las 2 semanas. Desafortunadamente, hay un rango de recaída del 60 a 75%, muchos de los que se convierten en dependientes de esteroides. Para el tratamiento de los pacientes con recaídas frecuentes se han implementado tratamientos con ciclofosfamida, clororambucil y ciclosporina.

Debido a la incidencia de recaídas frecuentes, se analizó su comportamiento. En un estudio se encontró que un revelador de recaídas es el número de días que tarda el paciente en remitir la enfermedad, después del tratamiento con prednisona. Los pacientes que tardaban más en responder tendían a convertirse en dependientes de esteroides o susceptibles a recaídas frecuentes.

Últimamente se ha utilizado la terapia con pulsos de metilprednisolona como tratamiento alternativo para el SNCM y sus resultados fueron que el 90% gozaba de remisión.[12] Finalmente, se encontró en la literatura una propuesta de tratamiento con camostat mesilato y clicirrizina, un inhibidor de 11 beta hidroxoesteroide deshidrogenasa. El estudio realizado en Japón muestra que el uso de estos medicamentos descontinúa el uso de esteroides.[13] Aunque habla de pocos pacientes, se aconseja revisarlo y esperar más evidencias.

Seguimiento

Los pacientes con SNCM que responden al tratamiento con esteroides tienen mejor pronóstico que los que presentan cierta resistencia o recaídas frecuentes.

Como se dijo anteriormente, un porcentaje alto de pacientes con SNCM experimentan recaídas, lo que se debe manejar con dosis bajas de esteroides diarias o alternantes, esto puede ocasionar una dependencia a los esteroides que llegan a provocar efectos secundarios. El uso prolongado de esteroides aumenta la morbilidad, incluyendo estatura corta, cataratas, gastritis y osteoporosis.[14]

Se han realizado diversos estudios para conocer la evolución de la enfermedad en pacientes con SNCM. Se ha encontrado que el 42.2% de los pacientes tienen recaída de adultos. El uso de ciclosporina o inmunosupresores se relaciona con una mayor ocu-

rrencia de recaída; además se encontraron efectos secundarios en 44.2% de los pacientes, la osteoporosis y el exceso de peso fueron los más frecuentes.[15]

En Turquía se realizó un estudio que podría establecer criterios en cuanto a la clasificación de los pacientes con SNCM y sus recaídas. Se estudió el antígeno leucocitario humano (HLA) en pacientes con SNCM y se encontró que los pacientes con recaídas infrecuentes tenían una mayor frecuencia de presentar la variante Cw7 del HLA, y los que tenían recaídas frecuentes presentaban las variantes Cw6 y DR1.[16] En un futuro, se podría utilizar la variación en el HLA u otros criterios para poder predecir la evolución de la enfermedad y la frecuencia de recaídas.

En cuanto a la dependencia de esteroides, sólo se ha encontrado una relación que permita predecir si se dará en mayor o menor grado. Se observó que los infantes pretérmino con SNCM tenían una mayor incidencia de dependencia de esteroides, en comparación con los niños de término.[17] Como se puede ver, la predicción del comportamiento de la enfermedad es un campo de estudio con amplias áreas de oportunidad.

Conclusión

El SNCM es una enfermedad que cuenta con atención insuficiente por parte de los investigadores, a pesar de su apreciable incidencia en la población.

Se han logrado avances en cuanto al tratamiento y conocimiento de sus orígenes, pero se considera una necesidad primordial la investigación en este tipo de nefropatía en particular.

Referencias

1. Roth K, Amaker B, Chan J. Nephrotic Syndrome: Pathogenesis and Management. Pediatrics in Review. Jul 2002; 23(7): 237-48.

2. Eddy A, Symons J. Nephrotic Syndrome in childhood. The Lancet. Ago 2003; 362: 629 – 39.

3. Fuke Y, Endo M, Ohsawa I. Satomura A, et al. Implication of elevated serum IgE levels in minimal changes nephrotic síndrome. Nephron. Ago 2002; 91(4): 769-71.

4. Yan K, Nakahara K, Awa S, Nishibori, et al. The increase of memory T cell subsets in children with idiopathic nephrotic syndrome. Nephron. Jul 1998; 79(3): 274-279.

5. Johnson R, Hurtado A, Merszei J, Rodríguez B, Feng L. Hipótesis: dysregulation of immunologic balance resulting from higiene and socioeconomic factors may influence the epidemiologic cause of glomerulonephritis worldwide. American Journal of Kidney Diseases. Sep 2003; 42(3): 575-81.

6. Pollak M. Inherited Podocytopathies: FSGS and Nephrotic Syndrome from a Genetic Viewpoint. Journal of the American Society of Nefrology. Dic 2002; 13(12): 316-23.

7. Ruf RG. Identification of the First Gene Locus (SSNS1) for Steroid-Sensitive Nephrotic Sindrome on Chromosome 2p. Journal of the American Association of Nephrology. Jul 2003; 14(7): 1897-900.

8. Regele H, Fillipovic E, Langer B, Poczewki H, Kraxberger I, Bittner R, Kerjaschki D. Glomerular Expression of Dystroglycans is Reduced in Minimal Change Nephrosis But Bot in Focal Segmental Glomerulosclerosis. Journal of the American Society of Nephrology. Mar 2002; 11(3): 403 –12.

9. Koop K. Expression of podocyte- associated molecules in acquired human kidney diseases. Journal of the American Society of Nephrology. Ago 2003; 14(8): 2063-71.

10. Sahali D, Pawlak A, Gouvello S, Lang P, Valanciute A, Remy P, Loirat C, Niaudet P, Bensman A, Guellaen G. Transcriptional Alterations of IkappaBalpha in Acitve Minimal-Change Nephrotic Syndrome. Journal of the American Society of Nephrology. Ago 2001; 12(8): 1648-58.

11. Cho MH, Lee HS, Choe BH, Kwon SH, Chung KY, Koo KY, Ko CW. Interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha are increased in minimal change disease but do not alter albumin permeability. American Journal of Nephrology. Jul 2003; 23(4): 260-6.

12. Kirpekar R, Yorgin P, Tune B, Kim M, Sibley R. Clinicopathologic correlates predict the outcome in children with steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome treated with pulse methylprednisolone therapy. American Journal of Kidney Diseases. Jun 2002; 39(6): 1143-52.

13. Matsubara M, Nogae S, Ito S. Novel trial for the treatment of steroid dependency in minimal change disease: Combined therapy of camostat mesilate and clycyrrhizin. Nephron. Mar 2002; 90(3): 357-60.

14. Constantinescu A, Shah H, Foote E, Weiss L. Predicting First Year Relapses in Children With Nephrotic Sindrome. Pediatrics. Mar 2000; 105 (3): 492-5.

15. Fakhouri F, Bocquet N, Taupin P, Presne C, Gagnadoux M, Landais P, Lesavre P, Chauveau D, Knebelmann B, Broyer M, Grünfeld J, Niaudet P. Steroidsensitive nephrotic syndrome: From childhood to adulthood. American Journal of kidney Diseases. Mar 2003; 41(3): 550-7.

16. Karabay-Bayazit A. HLAs in children with minimal change disease and other types of nephrotic syndrome in the southern part of Turkey. Turkish Journal of Pediatrics. Enemar 2002; 43 (1): 24-8.

17. Sheu J, Chen J. Minimal Change Nephrotic Syndrome in Children With Intrauterine Growth Retardation. American Journal of Kidney Disease. May 2001; 37(5): 909-14.

Correspondencia:
Dr. Pedro Ramos Contreras
pramos_53@yahoo.com

OFTALMOLOGÍA

Riesgo de pérdida visual en pacientes con retinopatía diabética

- Dr. Jorge E. Valdez García[1,2]
- Melissa Rodríguez-Villanueva[1]
- Beatriz Eugenia Patiño[1]
- Oscar Ron-Echeverría[1]
- Paulina Trigo[1]
- Sharon Lorena Herrera-Cifuentes[1]

Resumen

•*Objetivo:*
Determinar la asociación entre el grado de retinopatía diabética -al tiempo de su diagnóstico- con el control glucémico, el tiempo de evolución de Diabetes Mellitus 2 (DM2) con respecto a la pérdida visual y algunos factores asociados, como podría ser el antecedente de cirugía para cataratas. También se pretendió evaluar el efecto de la fotocoagulación sobre la agudeza visual en los diferentes grados de retinopatía.

•*Métodos:*
Este fue un estudio observacional retrospectivo de expedientes con DM2 y retinopatía diabética confirmada, se registró índice glucémico, fecha de diagnóstico de DM2 y retinopatía diabética, así como las agudezas visuales en ambos ojos -antes y después del tratamiento- y el antecedente de cirugía para cataratas.

•*Resultados:*
De 129 expedientes, 58% fueron pacientes femeninos y 42% masculinos, con edad promedio de 61 años. El índice glucémico medio fue 160mg/dL, mientras que el tiempo de evolución promedio fue 14.73 años, además se vió una mayor pérdida visual al diagnóstico. Se observó una mejoría en la agudeza visual después de aplicar la fotocoagulación. Se encontró una mayor agudeza visual posterior al tratamiento en los pacientes con grados iniciales de retinopatía al diagnóstico. No se encontró una relación causal entre el antecedente de cirugía y la aparición de retinopatía.

•*Conclusiones:*
Un mayor tiempo de evolución previo se relaciona con estadios avanzados de retinopatía, mientras que la fotocoagulación se relaciona con una mayor efectividad en estadios iniciales que en avanzados.

•*Palabras clave:*
Pérdida visual, retinopatía diabética (RD), fotocoagulación.

Introducción

El problema de la diabetes mellitus en nuestro país es alto, según lo demuestra la Encuesta Nacional de Salud realizada en el año 2000 en donde la prevalencia de diabetes es del 10.9% de las personas mayores de 20 años.[1] El número de personas que fallecen por complicaciones de la enfermedad ha incrementado de manera dramática en los últimos años, hasta llegar a ser la tercera causa de mortalidad en México.[2]

Es importante tambien resaltar que las complicaciones macro y microvasculares de la diabetes, tales como retinopatía, nefropatía, pie diabético, etc., ocasionan

1 Escuela de Medicina Tecnológico de Monterrey.
2 Servicio de Oftalmología, Hospital San José Tec de Monterrey.

una pérdida importante de años de vida saludable en la población general. De éstas, la retinopatía va incrementando su magnitud, con una prevalencia de hasta 48% en la población estudiada. Existen en la literatura estudios que buscan una relación entre la pérdida de la agudeza visual y la retinopatía diabética,[3,4,5] sin embargo, son pocos los que se enfocan hacia la población latina.

Entre estos, se encuentran el Proyecto Ver [3] que buscó la prevalencia de diabetes y retinopatía diabética en una población México-americana y encontró una prevalencia de diabetes de 22%, y de estos un 48% padecía retinopatía diabetica. Este estudio también reportó que la severidad de la retinopatía diabética parecía estar ligada con los años de duración de la diabetes del paciente. Un segundo estudio importante que se ha realizado es el de Los Angeles Latino Eye Study (LALES), en una de sus partes mide la prevalencia de retinopatía diabética en la población con diabetes confirmada. De estos, la retinopatía diabética no proliferativa y la proliferativa (RDNP y RDP) estuvieron presentes en un 4.4% y 6.1% de los diabéticos, respectivamente, sugiriendo que la prevalencia de retinopatía diabética es alta en la población latina de ascendencia mexicana.[4]

El objetivo del presente estudio fue el de determinar la asociación entre el grado de retinopatía diabética al momento del diagnóstico, el control glucémico y el tiempo de evolución de DM2 previo al diagnóstico de esta complicación, además de evaluar el efecto de la fotocoagulación sobre la agudeza visual en los diferentes estadios de retinopatía, y el papel que juega el antecedente de cirugía de catarata sobre la aparición de retinopatía. La intención del presente estudio es contar con información en nuestro medio que nos permita el plantear estrategias, y la consecuente toma de decisiones con respecto a la manera de abordar el problema.

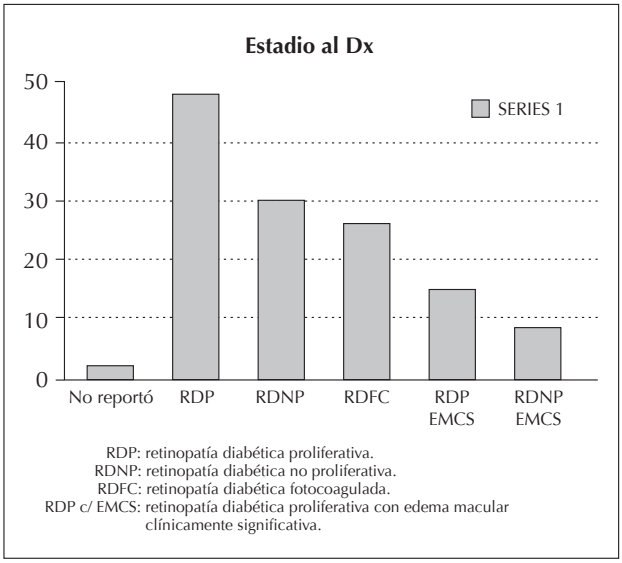
Metodología

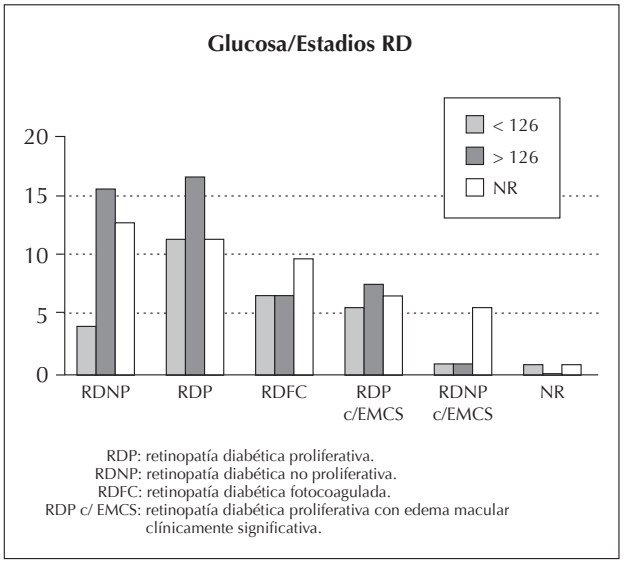
Se estudiaron 129 expedientes del Instituto para la Prevención de la Ceguera en Nuevo León, Club de Leones de Monterrey (Monterrey, Nuevo León) de pacientes diabéticos tipo 2 con diagnóstico de retinopatía diabética en cualquiera de sus grados clasificatorios. Las variables estudiadas fueron: edad, tiempo con DM2 diagnosticada, tiempo con retinopatía diabética diagnosticada, grado de retinopatía al diagnóstico y estado actual de la misma, agudeza visual en ambos ojos al diagnóstico de retinopatía y su estado actual, tratamiento recibido para la retinopatía, última glucemia, y antecedente de cirugía de cataratas.

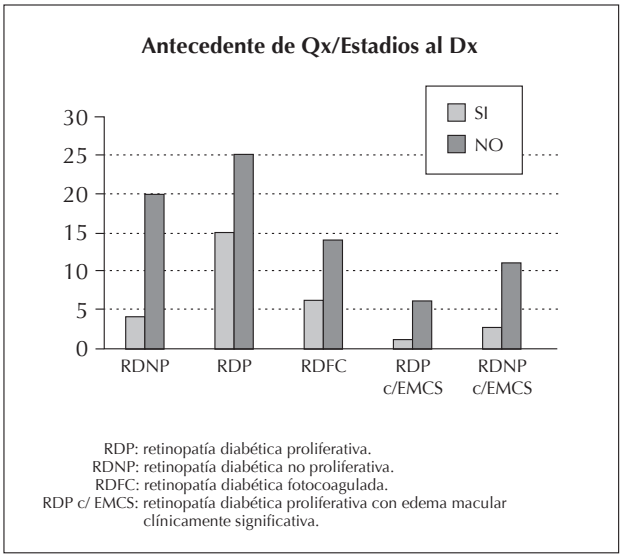
La retinopatía diabética se clasificó en: RD no proliferativa (RDNP), RD proliferativa (RDP), RDP con neovascularizaciones (RDPNV), RDP con hemorragia vítrea (RDPHV), RD fotocoagulada (RDFC) y por separado, la RDNP con edema macular clínicamente significativo (EMCS), y la RDP con EMCS; mientras que las agudezas visuales se clasificaron de acuerdo a la cartilla de visión cercana, tipo Rosenbaum. El análisis de los datos se hizo por medio de los programas Splus 4.0 y Microsoft Excel. Se ajustaron las frecuencias a tablas de contingencia buscando correlaciones entre las cifras glucémicas, años de evolución de DM2 previo al diagnóstico de RD, agudezas visuales al diagnóstico y la actual, así como el antecedente de cirugía de cataratas con el estadio de retinopatía diabética al diagnóstico, respectivamente. Por último, se crearon tablas en busca de correlaciones entre la agudeza visual actual y el estadio de retinopatía diabética actual. Por otro lado, se distribuyeron los datos de acuerdo a la normal, y dependiendo de la bondad de ajuste de los datos cuantitativos (edades, tiempo de diagnóstico de DM2 y tiempo de diagnóstico de RD, así como la diferencia de años entre ambos) se analizaron a partir de percentiles 25, 50 y 75.

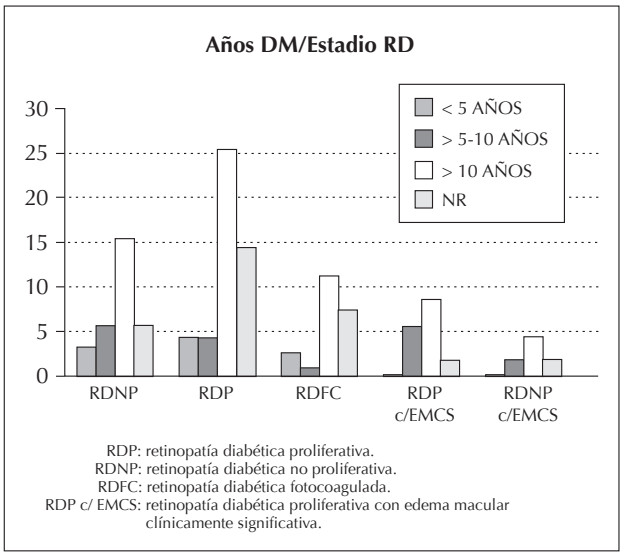
Resultados

De los 129 pacientes que conformaron la muestra, 58% eran mujeres y 42% hombres, procedentes del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León y sus alrededores. La edad promedio fue de 61 años y la mayor parte de la población estaba dedicada al hogar. Al analizar las cifras de última glucosa, que sólo 63% de la población refirió, el promedio resultó de 160.31mg/dl (111.5-184.75 SD 68.44). En cuanto a los años de evolución de DM2 previos al diagnóstico de RD, fueron en promedio 14.73 años (5.39-24.07 SD 13.85). Ahora bien, el tipo de retinopatía con mayor prevalencia resultó RDP, en cualquiera de sus subtipos. Sin embargo, no fue posible establecer una relación entre los índices glucémicos y el grado de retinopatía al momento del diagnóstico. Los datos mostraron, además, que cuando el tiempo de evolución de DM2 es mayor de diez años existe una alta prevalencia de RDP al momento del diagnóstico, seguida de RDNP y posteriormente de RDNP c/EMCS, no obstante, en este rubro, los datos tampoco resultaron concluyentes. Enseguida se analizaron las agudezas visuales al diagnóstico con los estadios de retinopatía, también al diagnóstico, en cada ojo, debido a la forma de medición de la misma. Se encontró una mayor relación de pérdida visual (Cuentadedos-CD hasta no percepción de luz-NPL) al momento del diagnóstico de retinopatía. Es decir, los pacientes que acuden a consultar por una







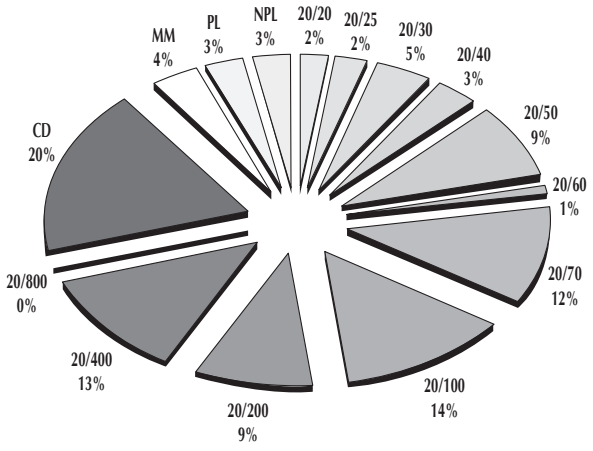


gran pérdida visual se diagnosticaron con mayor frecuencia como RDP o cualquiera de sus subtipos. Se evaluó, de igual manera, si hubo mejoría en la agudeza visual de los pacientes posterior al tratamiento de cada uno según los estadios de la enfermedad. Se encontró una mayor prevalencia de RDFC y un efecto positivo en la agudeza visual, sin embargo, tampoco fueron concluyentes. Por otro lado, se evaluó el impacto del estadio de retinopatía al diagnóstico sobre el efecto de la fotocoagulación en la agudeza visual actual, y se encontró que ésta mejora considerablemente en ambos ojos dentro del rango de menor pérdida visual. Sin embargo, si el diagnóstico se hace en RDP, así como en cualquiera de sus clasificaciones, RDPNV y RDPHV, la agudeza visual no presenta la misma mejoría y se mantienen dentro del segundo y tercer rango, es decir, los de mayor pérdida visual. Por último, se analizó el efecto del antecedente de cirugía de cataratas sobre el estadio al diagnóstico y se observó que los pacientes con cirugía previa se diagnosticaron con mayor frecuencia como RDP, a diferencia de aquellos sin el antecedente, los cuales se diagnosticaron en su mayoría como RDNP.

Discusión

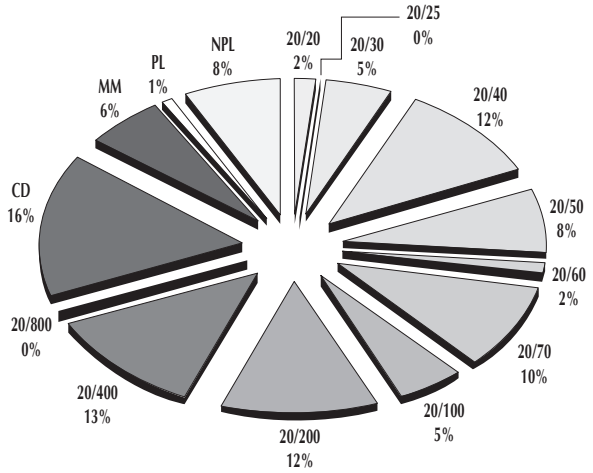
Según las cifras de buen control glucémico establecidas por la American Diabetes Association (ADA), la meta de control en ayunas es <120mg/dl.2 El presente estudio encontró, en promedio, un mal control glucé-

Agudeza visual corregida al diagnóstico ojo derecho



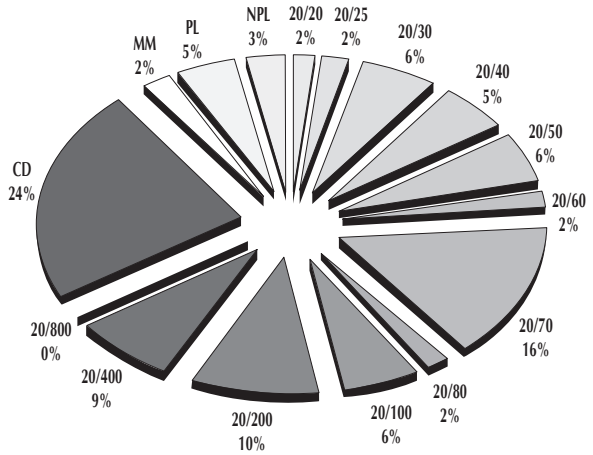
CD: Cuenta dedos 30 cm. MM: Movimiento de manos
PL: Percepción de luz NPL: No percepción de luz

Agudeza visual actual ojo derecho



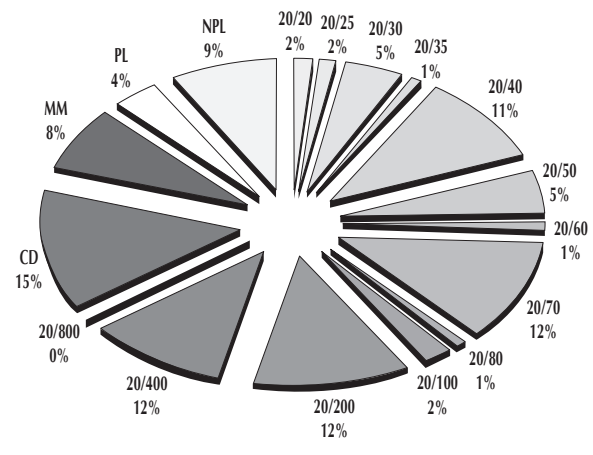
CD: Cuenta dedos 30 cm. MM: Movimiento de manos
PL: Percepción de luz NPL: No percepción de luz

Agudeza visual corregida al diagnóstico ojo izquierdo



CD: Cuenta dedos 30 cm. MM: Movimiento de manos
PL: Percepción de luz NPL: No percepción de luz

Agudeza visual actual ojo izquierdo



CD: Cuenta dedos 30 cm. MM: Movimiento de manos
PL: Percepción de luz NPL: No percepción de luz

mico con una media de 160.43mg/dl y un tiempo de evolución prolongado, de 14.73 años. Se buscaron, de igual manera, relaciones de dependencia entre las variables ya mencionadas. Sin embargo, estadísticamente no fue posible encontrar datos concluyentes que permitan aseverar este tipo de relación. No obstante, sí se observó en los datos una marcada tendencia hacia este tipo de interacción entre ellas. El estudio coincide con otras investigaciones (LALES y Proyecto VER) al observar una relación entre las variables estudiadas. Por ejemplo, el mal control glucémico, el tiempo de evolución prolongado y una alta prevalencia de estadios avanzados de la enfermedad al momento del diagnóstico de retinopatía. Además, se observó que en los estadios avanzados de la enfermedad la efectividad del tratamiento decrece, siendo mejor el resultado en los pacientes con RDNP. El análisis del efecto que pudiera jugar el antecedente de cirugía para cataratas en la aparición o progresión de los diferentes estadios de retinopatía, no pudo demostrar asociación alguna. El estudio tuvo, no obstante, algunas limitaciones. Debido a su naturaleza retrospectiva, los datos se basaron en hallazgos reportados por los médicos tratantes en las historias clínicas, no en datos observados por los investigadores. Aparte, el tamaño de la muestra analizada estuvo limitado en comparación con las muestras de los estudios anteriores.[3,4]

En conclusión, el estudio encontró una alta prevalencia de estadios avanzados de retinopatía en la población al momento de buscar atención especializada, posiblemente en relación con el mal control glucémico y con el prolongado tiempo de evolución previo al diagnóstico del tratamiento. Lo anterior nos obliga a reflexionar en primer lugar sobre el manejo del paciente diabético en general, siendo obvia la necesidad de un mayor control. En segundo lugar, la alta prevalencia de retinopatía diabética avanzada al momento de ser visto por el especialista en oftalmología nos obliga a analizar sobre: las estrategias de salud pública, en las que se haga un diagnóstico más temprano y la gran necesidad de involucrar a los profesionales de la salud que tienen el primer contacto con el paciente diabético, para que sean ellos los que con estrategias de detección oportuna orienten a los pacientes para su pronta atención. Es obvio en el presente estudio que la pronta atención mejora el pronóstico del tratamiento. En nuestra opinión este problema debe ser abordado considerando el aspecto educativo, enfocándose en dos niveles: en el paciente mismo para que conozca el riesgo de pérdida visual por diabetes, y de manera también primordial sobre el medico o profesional de la salud de primer contacto, para que puedan proveer al paciente de la información y orientación adecuada que permita al especialista en oftalmología atender de manera más oportuna a estos pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Dra. Linda Nasser N. Directora del Instituto para la Prevención de la Ceguera en Nuevo León, Club de Leones Monterrey por las facilidades para la realización del presente estudio.

Referencias bibliográficas

1. Olaiz G., Rojas R., Barquera S., Shamah T., Aguilar C., Cravioto P., López P., Hernández M., Tapia R., Sepúlveda I. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003. Fuente: URL: http://www.insp.mx/ensa2000.

2. Porcentaje de defunciones generales por sexo y principales causas 1990-2002. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Estadísticas Sociodemográficas, Mortalidad. Fuente: URL: http://www.inegi.gob.mx.

3. West Sheila K, et.al. Diabetes and Diabetic Retinopathy in a Mexican-American Population. Proyecto VER. Diabetes Care 2001;24(7):1204-1209.

4. Varma Rohit, et.al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Adult Latinos. The Los Angeles Latino Eye Study. Ophthalmology 2004;111(7): 1298-1306.

5. Prevalence of Diabetic Retinopathy Among Adults in the US. The Eye Diseases Research Prevalence Research Group. Archives of Ophthalmology 2004;122:552-563.

6. American Diabetes Association, Inc. Standards of Medical Care in Diabetes. Position Statements. Diabetes Care 2004. 27:S15-S35.

7. Graue, Enrique W. Oftalmología en la práctica de la medicina general. México: Interamericana McGraw-Hill;1995.

8. Álvarez María de los Dolores, C. et.al. Correlación entre grosor macular y capacidad visual en pacientes con retinopatía diabética y edema macular clínicamente significativo. Rev Mex Oftalmol 2004;78(5):230-236.

9. Intensive blood glucose control with sulphoylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). The Lancet 1998; 352:837-851.

10. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS34). The Lancet 1998; 352:854-864.

11. Pastor, José C. Guiones de oftalmología. Madrid. McGraw-Hill;1999.

12. The Diabetic Retinopathy Study Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical Application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. Ophthalmology 1981; 88:583-600.

13. Jackson GR. Visual dysfunction, neurodegenerative diseases and aging. Neurol Clin 2003; 21(3):1796-1806.

14. Gariano Ray F., Kim Chang-Hee. Evaluation and Management of suspected retinal detachment. American Family Physician 2004; 69:7.

Correspondencia:
Dr. Jorge E. Valdez García
jorge.valdez@itesm.mx

Maculopatía relacionada a la edad

Dr. Patricio J. Rodríguez Valdés [1]

Degeneración Macular: Reto terapéutico de este siglo

La degeneración macular relacionada a la edad (DMRE) es la principal causa de ceguera legal en los Estados Unidos y países del primer mundo. La enfermedad se presenta en 1 de cada 15 personas entre los 65 y 74 años, y en 1 de cada 5 personas mayores de 75 años. Con la elevación de la expectativa de vida esta enfermedad representa uno de los problemas de salud más importantes.

La presencia de la enfermedad se considera menor en nuestra población; aunque en el 2004 se publicó en el "Latino Eye Study" que era similar en la población latina de Estados Unidos.

Esta enfermedad tiene una etiología muy poco comprendida, en donde la genética, los factores nutricionales y ambientales colaboran. Sin embargo, la edad es el único factor de riesgo relacionado científicamente a la enfermedad.

Este padecimiento se clasifica en dos tipos o etapas:

El primero se denomina DMRE tipo seco. Esta etapa se caracteriza por la aparición de depósitos amarillentos nodulares por debajo del epitelio pigmentario de la retina, llamados drusas, que se pueden observar durante el examen oftalmológico en la lámpara de hendidura. Estos depósitos pueden ser asintomáticos o producir metamorfopsia (alteración en la forma de los objetos, más fácil de percibir al observar líneas rectas, las cuales se observan con ondulaciones). En algunas ocasiones pueden producir una disminución leve de la agudeza visual.

Hemorragia Macular secundaria a DMRE tipo húmedo.

La segunda etapa de la enfermedad, la DMRE tipo húmedo se caracteriza por la aparición de neovasos coroideos que invaden el espacio subretiniano o subepitelio pigmentario de la retina. Estos nuevos vasos (neovascularización) son frágiles y propensos a sangrar o fugar líquidos hacia el espacio subretiniano. Durante esta etapa se produce un daño irreversible a la retina que se encuentra por encima de estos vasos. Posteriormente, estos vasos se fibrosan dejando como consecuencia una cicatriz subretiniana con pérdida permanente de los fotorreceptores en esa área.

Estos neovasos van creciendo y formando membranas neovasculares coroideas que pueden tener diferentes localizaciones en la mácula, y dependiendo de su localización será la magnitud del daño causado. Desgraciadamente la localización subfoveal (por debajo del centro de la visión) es la más frecuente.

Los síntomas de la enfermedad de tipo húmedo consisten en la disminución aguda o subaguda de la agudeza visual, aparición de un escotoma central o un aumento en la metamorfopsia.

La DMRE húmeda se presenta en un 10% de los casos de DMRE, y a pesar de eso, es la causante del 90% de los casos de ceguera legal. Cabe mencionar que la DMRE normalmente no lleva a ceguera total o a "ver negro", sino que se pierde la visión central dificultando o impidiendo la lectura, reconocimiento de caras, capacidad de ver televisión e imposibilitando el manejo de automóviles. Sin embargo, normalmente se conserva la capacidad de deambulación.

En los casos de DMRE tipo seco se recomienda tener un seguimiento cercano del paciente, y en algunos casos el consumo de megadosis de algunas vitaminas y zinc que pueden llegar a evitar la progresión al tipo húmedo. Es muy importante también proporcionar al paciente una "cartilla de Amsler", que es una

1 Cirujano Oftalmólogo, de Retina y Vitreo, Enfermedad de la Mácula, Unidad de Oftalmología, Hospital San José Tec de Monterrey

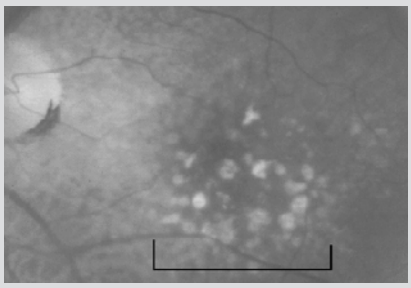
Ojo con DMRE húmeda.

Ojo normal.

Nótese la membrana neovascular que tiñe de blanco en la angiografía.

cuadrícula específica para poder detectar de manera temprana síntomas como metamorfopsia o escotomas.

Cuando los datos clínicos indican la presencia de la enfermedad neovascular por la aparición de hemorragias o líquido subretiniano está indicado realizar un angiografía con fluoresceína para corroborar el diagnóstico y clasificar la enfermedad. De acuerdo a las características angiográficas las membranas neovasculares se clasifican en dos tipos: el tipo clásico (más agresivo) y el tipo oculto (más común). Esta clasificación es útil para determinar qué tipo de tratamiento será el más adecuado.



Drusas en DMRE tipo seco.

Cicatriz Macular por DMRE.

Hasta hace 5 años, el tratamiento de esta enfermedad era normalmente muy frustrante para el médico y el paciente. Se fotocoagulaba la lesión con rayo láser y se sacrificaba la retina por encima de ésta, lo que originaba también la pérdida de la visión. La mayoría de los pacientes sufrían pérdida severa de la visión con o sin tratamiento. Por esta razón no es raro que algunos médicos incluso oftalmólogos aún sigan diciendo "No hay nada que hacer" o "No hay tratamiento".

A finales de 1999 se introdujo la Terapia Fotodinámica (conocida como PDT por sus inciales en inglés "Photodynamic Therapy"). Este tratamiento fue eficaz en mantener la visión dentro de tres líneas de Snellen en hasta un 71% de los casos, de acuerdo a las características angiográficas de la lesión.

En este tratamiento se inyecta de manera intravenosa un medicamento foto-sensible (verteporfina), se espera un tiempo para la impregnación en la membrana neovascular, y posteriormente se dispara un rayo láser que es capaz de excitar este medicamento y producir daño oxidativo a los neovasos, sin causar ningún daño a la retina suprayacente.

El material fotosensible permanece en el cuerpo por algunas horas más, por lo que los pacientes deben alejarse de luces brillantes por dos días, así como evitar cualquier intervención quirúrgica (incluyendo dental) en esos días.

En un futuro muy próximo se utilizarán una serie de medicamentos antiangiogénicos (pegaptanib, ranibizumab, acetato de anecortave) de inyección intraocular (en intervalos de 4-6 semanas) que han demostrado gran eficacia.

Debido a la agresividad de esta enfermedad, y a que muy frecuentemente es asintomática, se recomienda la revisión anual de toda persona mayor de 50 años para poder detectar tempranamente aquellos casos de DMRE de alto riesgo, y aplicar medidas preventivas para evitar la progresión al tipo húmedo y la consecuente pérdida de visión.

Correspondencia:
Dr. Patricio J. Rodríguez Valdés
dr.patriciorodriguez@gmail.com

INSERCIÓN PAGADA POR UNIDAD DE OFTALMOLOGÍA

OTRAS ESPECIALIDADES: RADIOLOGÍA

Tratamiento de pseudo-aneurisma femoral post cateterismo mediante inyección percutánea de trombina guiada por ultrasonido

• Dr. Miguel Angel Carrillo Martínez[1]

Resumen

La incidencia de la formación de pseudo-aneurismas femorales en pacientes sometidos a cateterismos y procedimientos de terapia endovascular ha aumentado a medida que estos procedimientos se han hecho más frecuentes, se reporta hasta en un 8%. El tratamiento de estos pseudo-aneurismas mediante compresión dirigida con ultrasonido es efectivo y seguro, pero tiene limitantes que impiden usarla en todos los pacientes. Un tratamiento alternativo es la trombosis del pseudo aneurisma mediante la inyección percutánea de trombina guiada por ultrasonido Doppler color. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló un pseudo-aneurisma femoral después de una angioplastía y que se trató mediante este nuevo método.

La inyección percutánea de trombina bajo guía de ultrasonido Doppler color es un método efectivo y seguro para el tratamiento de pseudo aneurismas femorales.

Introducción

El incremento en el número de cateterismos cardiacos y la amplia aplicación de las intervenciones percutáneas que necesitan del uso de catéteres e introductores de grueso calibre, anticoagulación y antiagregantes plaquetarios ha dado como resultado un aumento en la incidencia de la formación de pseudo-aneurismas en el sitio de acceso femoral, se han reportado incidencias hasta del 8% en algunas series.[1] La compresión por ultrasonido ha probado ser efectiva y segura desde hace muchos años y constituye el tratamiento de elección en algunas instituciones; sin embargo, la limitante más importante de esta técnica es su alto índice de falla (40%), particularmente en pacientes anticoagulados y que están recibiendo antiagregantes plaquetarios.[2, 3, 4] Además el procedimiento generalmente es doloroso, consume tiempo y no puede ser realizado en pseudo aneurismas no compresibles o en aquéllos que no tienen un cuello largo. Una alternativa al tratamiento de compresión por ultrasonido de los pseudo aneurismas femorales es la inyección percutánea de trombina guiada por ultrasonido, la cual se ha venido utilizando con mayor frecuencia en los últimos años.[5, 6]

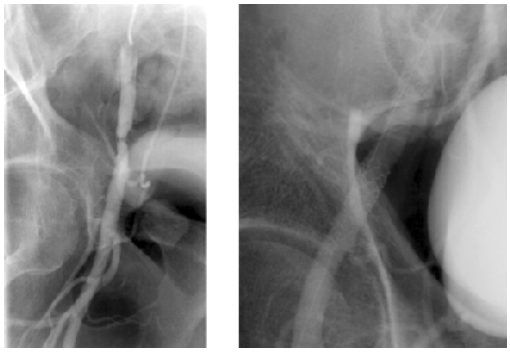
Presentación del caso

Presentamos el caso de un paciente masculino de 55 años de edad que acude con síndrome del dedo azul (blue toe) en el primer dedo del pie derecho. El paciente fue tratado inicialmente con antiagregantes plaquetarios y heparina de bajo peso molecular. Un estudio de ultrasonido Doppler a color mostró una lesión estenótica de aproximadamente un 70% en la arteria ilíaca externa derecha. Una angiografía diagnóstica corroboró la lesión de la arteria ilíaca externa derecha y no mostró lesiones distales significativas en el miembro inferior derecho (Figura 1a). La lesión se trató exitosamente mediante angioplastía y colocación de un “stent” metálico (Figura 1b).

Al final del procedimiento se cerró la arteriotomía femoral izquierda con un dispositivo de cierre 8 french (Angio Seal) sin complicaciones. El paciente fue dado de alta a las 48 horas de haberse internado con gran mejoría en las condiciones del primer dedo del pie derecho, y con una zona equimótica en la ingle izquierda pero sin evidencia de masa palpable o pulsátil. La temperatura, la coloración y los pulsos en la pierna izquierda eran normales.

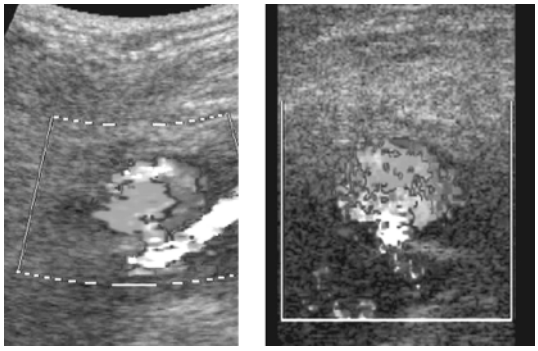
1 Departamento de Radiología Diagnóstica e Imagen, Hospital San José Tec de Monterrey.

Figura 1a **Figura 1b**



Angiografía ilíaca que muestra lesión estenótica antes y después de la angioplastía y colocación de "stent".

Figura 2a **Figura 2b**

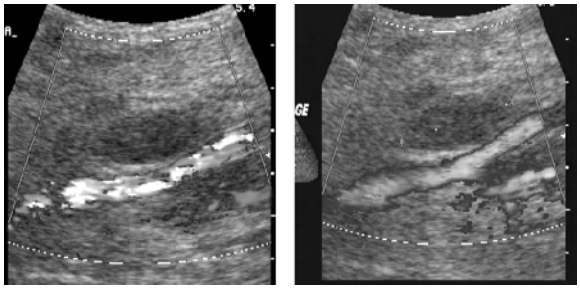


Doppler color que muestra el pseudo-aneurisma femoral.

Cuatro días después el paciente regresa con dolor en la ingle y pierna izquierda, una zona equimótica en la ingle que se extendía hasta la rodilla y parte interna del muslo, edema y sensación de pesantez en toda la pierna y una masa pulsátil en la ingle izquierda. Se hace el diagnóstico clínico de pseudo-aneurisma femoral que se comprobó mediante un ultrasonido Doppler color, que mostró un pseudo-aneurisma de 3.1 cm. de diámetro y de cuello muy corto en la región femoral izquierda con un hematoma inguinal que comprimía la vena femoral común izquierda (Figuras 2a y 2b).

El pseudo-aneurisma fue tratado exitosamente y sin complicaciones mediante la inyección percutánea de trombina bajo guía de ultrasonido Doppler color (Figuras 3a y 3b). El paciente fue dado de alta 24 horas después sin ninguna complicación.

Figura 3a **Figura 3b**



Doppler color y Doppler de poder después de la inyección de trombina que muestran la trombosis del pseudo- aneurisma.

Discusión

Todo paciente con un problema inguinal post cateterismo debe ser estudiado con un ultrasonido Doppler color, ya que en la mayoría de los casos éste puede dar el diagnóstico y diferenciar entre hematoma, pseudo-aneurisma y fístula arteriovenosa. En general los hematomas se manejan en forma conservadora aunque se recomienda vigilancia estrecha junto con un cirujano. Si hay signos de daño en la piel se recomienda reparación quirúrgica. Los pseudo-aneurismas menores de 1.8 cm. pueden desarrollar trombosis espontáneamente. Los pseudo-aneurismas mayores pueden ser tratados con compresión guiada por ultrasonido, o pueden trombosarse con trombina. Las fístulas arteriovenosas pueden tratarse quirúrgicamente o utilizando un stent cubierto.

La compresión guiada por ultrasonido ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de los pseudo-aneurismas femorales, sin embargo, no se puede llevar a cabo en pacientes con dolor inguinal que no permite una compresión efectiva y en pseudo-aneurismas con cuello muy corto o no compresible.

Las contraindicaciones para la inyección percutánea de trombina son:

- Fístula arteriovenosa
- Embarazo
- Infección en la piel de la ingle
- Alergia a la trombina de bovino
- Inyección previa de trombina

La inyección percutánea de trombina guiada por ultrasonido ha probado ser efectiva y segura en el tratamiento de los pseudo-aneurismas femorales. Algunos estudios que comparan la inyección de trombina y la compresión guiada por ultrasonido muestran un índice de éxito mayor con la inyección de trombina (96% contra 60%-74%). Además es un procedimiento más rápido e indoloro y con mejor aceptación por los pacientes. Los pacientes no necesitan suspender su anticoagulación ni dejar de tomar antiagregantes plaquetarios.

El índice de éxito global parece ser mayor al 95%.[5, 8, 9] Los índices de complicaciones reportados en estudios grandes es del 0% al 4% y principalmente se relacionan a la inyección inadvertida de trombina en la circulación sistémica que requirió terapia trombolítica local o embolectomía. En algunos casos se reportó pérdida transitoria de los pulsos periféricos con resolución espontánea.[9]

Conclusión

La inyección percutánea de trombina bajo guía de ultrasonido Doppler color es un método efectivo y seguro y con muy buena aceptación por los pacientes para el tratamiento de pseudo-aneurismas femorales. En base a los estudios actuales, este método podría llegar a sustituir a la compresión guiada por ultrasonido como terapia de primera elección en el tratamiento de los pseudo-aneurismas femorales post-cateterismo.

Referencias bibliográficas

1. Brophy DP., Sheiman RG, Amatulle P., Akbari CM. Iatrogenic femoral pseudoaneurysms: thrombin injection after failed us-guided compression. Radiology 2000; 214:278-282.

2. Cox GS., Young JR, Gray BR., Grubb MW., Hertzer NR. Ultrasound-guided compression repair of postcatheterization pseudoaneurysms: results of treatment in one hundred cases. J Vasc Surg 1994; 19:683:686.

3. Coley BD., Roberts AC., Fellmeth BD., Valji K., Bookstein JJ., Hye RJ. Postangiographic femoral artery pseudoaneurysms: further experience with us-guided compression repair. Radiology 1995; 194:307-311.

4. Taylor BS., Rhee RY., Muluk S., Trachtenberg J., Walters D., Stted DL., Makaroun MS. Thrombin injection versus compression of the femoral artery pseudoaneurysms. J Vasc Surg. 1990; 30:1052-1059.

5. Kang SS., Labropoulos N., Mansour A., Baker WH. Percutaneous ultrasound guided thrombin injection: a new method for treating postcatheterization femoral pseudoaneurysms. J Vasc Surg 1998; 27:1032-1038.

6. Liau CS., Ho FM., Chen MF., Lee YT. Treatmen of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm with percutaneous thrombin injection. J Vasc Surg 1997; 26;18-23.

7. Lennox A., Griffin M, Nicolaides A., Mansfield A. Regarding "percutaneous ultrasound guided thrombin injection: a new method for treating postcatheterization femoral pseudoaneurysms" (letter) J Vasc Surg 1998; 1120-1121.

8. Paulson EK., Sheafor DH., Kliewer MA., Nelson RC., Eisenberg LA., Sebastian MW., Sketch MH. Treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms: comparison of us-guided thrombin injection with compression repair. Radiology 2000; 215:403-408.

9. Pezullo JA., Dupuy DE., Cronan JJ. Percutaneous injection of thrombin for the treatment of psudoaneurysms after catheterization: an alternative to sonographically guided compression. AJR 2000; 175:1035-1040.

10. Sheiman RG., Brophy DP., Perry LJ, Akbari C. Thrombin injection for the repair of brachial artery pseudoaneurisms. AJR 1999; 173:1029-1030.

11. Ferguson JD., Banning AP. Ultrasound guided percutaneous thrombin injection for the treatment of iatrogenic psedoaneurysms. (letter) Heart 2000; 82:582.

Correspondencia:
Dr. Miguel Angel Carrillo Martínez
doctor.miguelcarrillo@itesm.mx

EDUCACIÓN MÉDICA

Relevancia de la ética y el profesionalismo en la formación médica

- Dra. Claudia E. Hernández Escobar[1]
- Dr. Luis A. González González[2]
- M.P.S.S. Daniel Dávila Bradley[3]

Sumario

1. El entorno actual de la medicina, 2. ¿Qué es profesionalismo? 3. Principios fundamentales y responsabilidades profesionales, 4. Relevancia de la ética y el profesionalismo en la formación médica, 5. Modelo de la formación médica con énfasis en la ética y el profesionalismo: compromiso de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, 6. Epílogo.

Resumen

En el contexto de la sociología la profesión médica es un tipo específico de ocupación que da respuesta a los requerimientos económicos, políticos y sociales de la comunidad; sin embargo, en el ámbito médico dicho concepto trasciende este entorno al entrar en juego la perspectiva moral, en la que idealmente, el médico antepone los intereses de lo demás a los suyos propios. De esta manera, la profesión médica se convierte en una forma de vida con valores morales que la rigen, constituyéndose como una vocación y no como una simple ocupación. En la actualidad el ejercicio de la medicina ha incrementado su "profesionalismo experto" en detrimento de su carácter como "profesión con compromiso social". Es de relevancia trascendental para devolver a la Medicina su vocación distintiva el integrar conocimientos, habilidades, actitudes y valores que favorezcan el desarrollo del profesionalismo del médico en formación, lo que logrará como consecuencia natural el fortalecimiento de la relación médico-paciente y la disminución en la incidencia de conflictos legales relacionados con el quehacer médico.

1. El entorno actual de la Medicina

Durante los últimos años ha renacido un interés creciente en la búsqueda por devolver a la Medicina el carácter de una profesión con un compromiso social, más que el de una simple ocupación. Es decir, una forma de vida donde los médicos actúen con altos estándares de profesionalismo.

Los rápidos avances en el conocimiento alcanzados en los últimos treinta o cuarenta años han impactado en el ejercicio de todas las profesiones, pero en ningún caso de manera tan dramática como en la Medicina. Como consecuencia, el incremento en el "profesionalismo experto" se ha acompañado de la disminución en el "profesionalismo con compromiso social".

2. ¿Qué es profesionalismo?

La definición de profesionalismo en Medicina comprende lo que el médico hace y el "cómo lo hace", es decir, integra las habilidades, actitudes y valores con los cuales el profesional de la Medicina demuestra que merece la confianza que el paciente y la comunidad le otorgan bajo la premisa de que antepondrá siempre la búsqueda del bienestar del paciente y de la comunidad como primer objetivo. [1]

La naturaleza del trabajo del médico es activa y, a largo plazo, de aprendizaje autodirigido. Involucra la

1 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital San José Tec de Monterrey.

2,3 Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey.

aplicación de un cúmulo de conocimientos especializados y la capacidad de incrementar constantemente el conocimiento en función del beneficio de la sociedad. A este respecto, la *Asociación Americana de Escuelas de Medicina (American Medical Colleges, AAMC)* en su primer reporte del proyecto "Objetivos de Escuelas de Medicina" *(Medical School Objectives Project)* identifica cuatro grandes atributos que todo estudiante de medicina debe demostrar que adquirió antes de su graduación, y que el médico en el ejercicio de su profesión debe poseer, estos atributos son: altruismo, conocimiento, destreza y cumplimiento. [2]

En un intento por ampliar la definición de profesionalismo médico se puede establecer que abarca las siguientes características: [1]

- *Capacidad para subordinar los intereses propios a los de terceros.*
- *Apego permanente a la moral y la ética.*
- *Respuesta a las necesidades sociales.*
- *Actitud congruente con valores: honestidad, integridad, calidez, compasión, altruismo, empatía, respeto hacia los otros, e inspirar confianza.*
- *Ejercicio de la responsabilidad.*
- *Demostración de compromiso continuo en busca de la excelencia.*
- *Compromiso con la transmisión del conocimiento y el avance científico en su área.*
- *Capacidad de trabajo con alto nivel de complejidad e incertidumbre.*
- *Reflexión y capacidad de autocrítica respecto a sus decisiones y acciones.*

3. Principios fundamentales y responsabilidades profesionales

Los principios fundamentales y el conjunto de responsabilidades profesionales que todo médico debe poseer han sido propuestos y establecidos de manera colegiada por el grupo *Proyecto Profesionalismo (Professionalism Project)* que incluye múltiples colegios médicos de Norteamérica y Europa, entre los que se encuentran el American College of Physicians-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM), el American Board of Internal Medicine (ABIM), la American Medical Association (AMA), la European Federation of Internal Medicine. En el año 2000 fueron difundidas como las recomendaciones generales respecto a Profesionalismo Médico en el Nuevo Milenio, posteriormente en el año 2002 debido a su trascendencia fueron publicadas simultáneamente en las revistas Lancet y Annals of Internal Medicine.

3.1. Principios fundamentales del profesionalismo
En ese documento se propone un conjunto de principios fundamentales y otro de responsabilidades profesionales como base y manifestación del profesionalismo en Medicina.

Los principios fundamentales del profesionalismo son: [3,4]
a. Primacía del bienestar del paciente.
b. Autonomía del paciente.
c. Justicia social.

3.2. Responsabilidades profesionales
Las responsabilidades profesionales incluyen los compromisos para: [3,4]

a. La competencia profesional.
b. La honestidad con el paciente.
c. La confidencialidad del paciente.
d. El mantenimiento de relaciones apropiadas con los pacientes.
e. Mejorar la calidad del cuidado de la salud.
f. Mejorar el acceso al servicio de salud.
g. La justa distribución de los recursos.
h. El conocimiento científico.
i. Mantener la confianza en conflictos de interés.
j. Las responsabilidades profesionales.

3.3. Elementos para alcanzar el grado de excelencia en el ejercicio de la medicina
Los elementos que se han definido para alcanzar el grado de excelencia en el ejercicio de la Medicina son: [5]

a. Altruismo: Es la esencia del profesionalismo. La regla es buscar el mejor interés de los pacientes, no el propio.
b. Responsabilidad: Se requiere en diversos niveles como el individual, profesional y social. Es decir, el médico es responsable de cumplir con el contrato implícito que tiene con su comunidad.
c. Excelencia: De acuerdo a lo definido anteriormente, se refiere a la búsqueda continua del conocimiento.
d. Obligación: Es la libre aceptación de un compromiso para servir.
e. Honor e integridad: Es tanto el compromiso para cumplir con los códigos personales y profesionales, como la negación a violarlos.
f. Respeto para los otros: Es la esencia del humanismo y, por lo tanto, elemento indispensable para la armonía entre todos los miembros que integran un equipo de salud.

3.4. Impedimentos para la adquisición de las competencias profesionales
De la misma manera se han descrito ciertos impedimentos para la adquisición de las competencias profesionales:

a. Abuso de poder.
b. Arrogancia.
c. Avaricia.
d. Mentira y fraude.
e. Impedimento médico.
f. Falta de conciencia.
g. Conflictos de interés.

3.5. Comportamiento ético profesional esperado en los estudiantes de medicina
En relación al comportamiento profesional de los médicos en formación, la ABIM *(American Board of Internal Medicine)* ha establecido que el comportamiento ético profesional esperado en los estudiantes de Medicina Interna debe incluir: [6]

a. Responsabilidad del médico.
b. Cualidades humanísticas.
c. Identificación de los impedimentos del médico.
d. Ética profesional.

La revisión anterior de los aspectos comprendidos en el profesionalismo en medicina nos dirige ahora hacia la reflexión de la importancia de incluirlos académicamente en la formación médica de pregrado, en la educación médica continua y de posgrado.

4. Relevancia de la ética y el profesionalismo en la formación médica

Existe la idea generalizada de que los alumnos de la carrera de Medicina inician su formación con la necesidad de desarrollar ampliamente sus conocimientos y destrezas, pero con actitudes y valores tan bien sustentados que tal vez no requieran de mayor atención. Sin embargo, todos los estudiantes son vulnerables de fallar en su comportamiento profesional, y pueden beneficiarse de un programa de estudios explícito y sistemático al respecto.

Tradicionalmente el énfasis en la educación médica se dirigió a los conocimientos y destrezas, pero para la medicina actual y del futuro la atención otorgada a enseñar y evaluar aspectos de profesionalismo es vital. [7] La educación debe provocar en los alumnos la pasión, disciplina y competencias para satisfacer sus opciones y la aspiración de aprendizaje para toda la vida. [8]

Las competencias relacionadas con el profesionalismo médico sólo pueden ser establecidas a través del ejemplo de lo que el médico realiza día con día: enfrentar su responsabilidad ante el paciente en lo individual y ante la comunidad en general. La ética es esencialmente un saber para actuar de un modo racional, nos enseña a tomar decisiones prudentes y moralmente justas.[9] La ética en medicina no es solamente una ética del médico, sino que se relaciona con los valores del paciente.[9]

En la actualidad, la patente necesidad de enseñar los valores y elementos del profesionalismo ha ido acompañada del rediseño de los métodos tradicionales de enseñanza-aprendizaje que garanticen que los nuevos médicos reflejen y practiquen dichos valores. Los médicos deben esforzarse para mejorar el carácter moral, para que a lo largo de su vida profesional se vayan apropiando de un modo de ser, haciendo elecciones sucesivas en el sentido correcto e intentar, a través de la formación, modificar positivamente el comportamiento moral.[9]

4.1. Principios para guiar la enseñanza y evaluación del profesionalismo
El "Proyecto Profesionalismo en Medicina" de la ABIM ha propuesto que estos métodos de enseñanza sean implantados tanto en pregrado como en posgrado, haciendo partícipes a todos y cada uno de los elementos que integran la institución de enseñanza.[7] Dentro de los principios que deben guiar la enseñanza[6] y evaluación del profesionalismo se incluyen:

a) Un acercamiento integral durante todos los años de pregrado.
b) Este acercamiento debe continuar durante todo los años de entrenamiento en posgrado, y reflejar la continuidad del conocimiento en medicina.
c) El profesionalismo debe ser evaluado utilizando los mismos criterios en todos los estudiantes y residentes a través del currículo, aunque el énfasis sea diferente en pregrado y posgrado.
d) Debe de haber apoyo evidente y demostrable por parte de los directores de la escuela, jefes de departamento y directores de programas.

4.2. Valores de los miembros distinguidos de la facultad como "modelos"
Además de cumplir con estos principios básicos, la ABIM recomienda que la institución educativa esté constituida por profesores que sirvan como modelos de comportamiento, que gocen del respeto de la comunidad y que sean un ejemplo de profesiona-

lismo. Los valores que estos miembros distinguidos de la facultad deben demostrar son:

a) Compromiso con la excelencia profesional y personal.
b) Entusiasmo.
c) Comunicación efectiva con pacientes, colegas, estudiantes, residentes y miembros del equipo educativo.
d) Integridad.
e) Competencia clínica.
f) Altruismo.
g) Respeto por la dignidad de pacientes, colegas y profesionales de la salud.
h) Un estilo de vida balanceado.

Las instituciones deben cuidar que su actividad responda a una ética de las organizaciones médicas, deben orientarse hacia los fines y las metas que se persiguen y obrar en relación con ellas. Para actuar correctamente, es decir, éticamente, sus miembros deben esforzarse por alcanzar las metas, para lo cual deben participar en la elaboración de sus fines que constituyen la razón de ser de esa organización, respetando siempre la dignidad de sus usuarios, de sus profesionales y trabajadores. [9]

En resumen, la relevancia del profesionalismo en la formación médica radica en que estos valores deben ser parte integral del médico como persona y como profesional para que éste pueda brindar de la mejor manera posible el servicio que la comunidad le demanda, anteponiendo los intereses de la sociedad ante los propios y actuando por los principios de beneficencia y no maleficencia. Por esto sostenemos que hoy en día, además de los programas formales establecidos para la enseñanza científica, se deben de implementar nuevos programas con énfasis explícito en profesionalismo.[10]

5. Modelo de la formación médica con énfasis en profesionalismo: el compromiso de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Desde sus inicios, en la carrera de Medicina del Tecnológico de Monterrey la formación de alumnos con habilidades, actitudes y valores relacionados con estos aspectos ha sido un elemento fundamental del perfil del egresado y es distintivo de nuestros graduados. Sin embargo, la revisión de nuestro proceso de enseñanza-aprendizaje nos llevó a reconocer que gran parte de las estrategias y evaluaciones relacionadas con el desarrollo de dichas habilidades pertenecían al currículo "oculto" de la carrera. El reto era incluirlas formalmente y de manera explícita en el currículo.

Ante este gran reto, nace el *Proyecto de Profesionalismo en la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey*, el cual está fundamentado en el Currículo 2001 basado en competencias de la carrera de Medicina con énfasis en profesionalismo. Actualmente el proyecto es implementado bajo la guía del Comité de Profesionalismo de la Escuela, al mismo tiempo que se realizan las actividades de protocolo de investigación educativa que se plantean durante los primeros siete años de ejecución.[11]

En el Currículo 2001 las competencias relacionadas con Profesionalismo se desarrollan longitudinalmente y por niveles durante todos los cursos de la carrera de Medicina; sin embargo, adquieren mayor relevancia en los cursos en los cuales el alumno, en estrecha relación con su profesor, tiene la oportunidad de ayudar y aprender de sus pacientes.[12]

Se estableció que el sistema de evaluación es un factor crítico para lograr el éxito esperado y, debido a que el currículo se basa en competencias, los métodos de evaluación deben enfocarse en las "acciones observables" que aseguren la competencia del médico en su práctica profesional.[13]

A través del desarrollo de estas competencias pretendemos establecer un modelo mediante el cual los alumnos de nuestra escuela adquieran durante su formación académica las habilidades que van más allá del conocimiento científico y técnico, que favorezcan que el médico cumpla el compromiso que, sólo por la profesión que desempeña, ha adquirido tanto como individuo, con su paciente, y con la comunidad en la que se desenvuelve.

6. Epílogo

El "Proyecto de Profesionalismo en la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey" establece explícitamente un currículo basado en competencias con énfasis en los aspectos de profesionalismo, se manifiesta así el compromiso con su relevancia en la formación médica. Por medio de un proceso de investigación educativa pretendemos demostrar que nuestros egresados no sólo son médicos expertos, sino que a través del intencionado desarrollo de sus competencias de profesionalismo son médicos de excelencia con compromiso social, es decir, profesionales de la medicina que actúan y colaboran para retribuir a su vocación distintiva.

Comité de Ética y Profesionalismo de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Dr. Martín Hernández Torre
Dr. Ángel Cid García
Dr. Antonio Dávila Rivas
Dra. Leticia Elizondo Montemayor
Lic. Graciela Medina Aguilar
Lic. Francisco Ayala Aguirre
Dr. Adolfo Escobar Prieto
Dra. Claudia Hernández Escobar
Dr. Felícitos Leal Garza
Dra. María Teresa Collados
Dr. Luis Morales Garza
Dr. Enrique Saldívar Ornelas
Dra. Araceli Hambleton Fuentes
Dr. Antonio Díaz Elizondo
Dr. Román González Ruvalcaba
Dr. Álvaro Barboza Quintana
Dr. Federico Ramos Ruiz
Dra. Martha Luna Rojas
Dr. Luis González González
M.P.S.S. Daniel Dávila Bradley

Referencias bibliográficas

1. Swick HM. Toward a normative definition of medical professionalism. Acad Méd. 2000; 75:612-616.

2. Gingburg S, Regehr G. Context, Conflict, and Resolution: A new conceptual framework for evaluating Professionalism. Acad Med. 2000; 75:S6-S11.

3. ABIM Foundation, ACP-ASIM Foundation, and European Federation of Internal Medicine. Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician Charter. An Int Med. 2002; 136:243-246.

4. Medical Professionalism Project. Medical Professionalism in the New Millennium: A Physician Charter. Lancet. 2002; 359:520-522.

5. Cruess, R. The Teaching of Professionalism. ABIM. Medical Professionalism Project.

6. American Board of Internal Medicine. Project Professionalism. 7th Print. Philadelphian, Pennsylvania, 2001.

7. Van Luijk SJ. Assessing professional behavior and the role of academic advice at the Maastricht Medical School. Med Teach. 2000; 22:168-172.

8. Eduardo Rosselot. Profesionalismo en Medicina: Un Compromiso Ético para su ejercicio. Vida Médica. Colegio Médico de Chile A.G. Vol. 56, No. 2, 2004.

9. Julio Montt Momberg. Dilemas Éticos sobre el Ejercicio Privado de la Medicina. Santiago, 2004.

10. Rudy DW, Elam CL. Developing a Stage-appropiate Professionalism curriculum. Acad Med. 2001; 76: 503.

11. Hernández C, et al. The Tecnológico de Monterrey School of Medicine's competence-based curriculum with emphasis in professionalism: design and implementation of longitudinal and integrative development of Professionalism Competencies. Memorias de la Conferencia 2003 de la Asociación para la Educación Médica en Europa en Berna, Suiza.

12. Hernández C, et al. Profesionalismo en Medicina. XX Reunión de intercambio de experiencias en estudios sobre educación año 2002. Sistema ITESM. Monterrey, N.L. México.

13. Elizondo L, et al. Características principales del currículo 2001 de la Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey. Medicina Universitaria 2002; 4S:S45.

Correspondencia:
Dra. Claudia E. Hernández Escobar
chernandez@itesm.mx

HUMANIDADES MÉDICAS

La carta

• Dr. Carlos Zertuche Zuani[1]

"Breve es el tiempo que la vida nos da, pero el recuerdo de una vida bien empleada es eterno".
Cicerón.

"No debemos escuchar a la gente que nos aconseja renunciar a las cosas inmortales bajo el pretexto de que somos mortales. En la medida de lo posible, debemos volvernos inmortales y hacerlo todo para vivir conforme a la parte más excelente de nosotros mismos".
Aristóteles.

Cuando murió, quedé sumido en un profundo pesar. El sentimiento de pérdida fue inconmensurable. De esto hace ya, diez años.

Iré por partes, él era, en el sentido simple de la palabra "un hombre bueno" que había cumplido con el ciclo de su espacio y de su tiempo, pero además, fue un entrañable médico y maestro. Haber compartido sus experiencias y enseñanzas, me hace ver a través del tiempo lo afortunado que fui al haberlo conocido y tratado.

El médico. Nunca tuvo duda de lo que quería ser, no había tradición médica en su familia. ¿De donde venía su vocación?, no lo sé; pero la imagen, la entrega, la pasión por el servicio, el humanismo que envolvía a los médicos atraían poderosamente su atención. El médico –decía– no debe ser notable ni notado, sólo aspirar sencillamente a ser útil. Hizo suyo aquel pensamiento de Rabindranath Tagore que habla de la vida, el servicio y la alegría:

"Dormía y soñaba que la vida
no era más que alegría.
Me desperté y vi que la vida
no era más que servicio.
Serví y vi que en el servicio
se encuentra la alegría".

Su formación de la primera mitad del siglo XX fue necesariamente más clínica que técnica. Apenas se vislumbraban los extraordinarios avances tecnológicos de nuestros días. Por eso ponía el dedo en la llaga cuando me decía, cosas tan simples como ésta: "Toda la ciencia, de poco sirve si no escuchas con atención y gentileza al sufrimiento de los pacientes"; trata de comprenderlos primero, creo que comprender es una forma de amar y el paso inicial para verdaderamente ayudar.

El maestro. No tenía una formación docente formal, su capacidad para transmitir conocimiento era innata, compartía sus experiencias sin egoísmos; era práctico; sus planteamientos partían de lo simple a lo complejo, de lo común a lo extraordinario; establecía prioridades en la solución de los problemas; definir lo importante, determinar las causas, encontrar soluciones eran preguntas esenciales; ejercitar la razón mediante el análisis y la síntesis era parte de su modelo de enseñanza.

Privilegiaba la argumentación, la discusión de ideas, hay que usar lo que sabemos en forma creativa, manejar el conocimiento aplicado, como una forma de estrategia: conocer para pensar y decidir, decidir

1 Departamento de Pediatría, Hospital San José Tec de Monterrey.

actuar, actuar para acertar o equivocarse, acertar para persistir o equivocarse para corregir, persistir y/o corregir para aprender, aprender para mejorar. Había pasión y entusiasmo en lo que decía. Aprender y hacer mucho con lo que sabes, aprender a pensar, ahí esta la clave.

Siempre hubo comunicación entre nosotros, si bien es cierto, que a través de los años los encuentros fueron más espaciados, siempre busqué su opinión y su consejo. Fue al término de mi formación profesional, y justo antes de iniciar el servicio social, cuando recibí aquella carta, sencilla, manuscrita, en la cual me daba algunas recomendaciones relacionadas con el ejercicio de la medicina. Después de casi tres décadas sigo recordando sus palabras, y me atrevo a pensar que muchos de sus conceptos no han perdido vigencia.

Rescato del recuerdo aquella carta que hoy quiero compartir con ustedes, pues si bien es cierto que cada vida es única e irrepetible, muchas de las vivencias de los médicos nos son comunes. Vienen a mi memoria aquel tiempo y circunstancia de juventud, cuando el camino se iniciaba lleno de energía e ilusión, de entusiasmo desbordante, y el horizonte era amplio y lleno de esperanza.

Transcribo textualmente algunos fragmentos:
"Cuando me animo a compartir experiencias, me inclino por dar mi opinión, rechazo el dar consejo. Si bien, ambos pueden tomarse o no, el consejo, a mi modo de ver, lleva implícita cierta imposición, cierta arbitrariedad (si no haces lo que te digo, te irá mal). La opinión, en cambio, implica sólo compartir lo que creo que es correcto, reconoce que hay muchas formas y maneras de ver e interpretar la vida, situaciones, problemas. La opinión privilegia la libertad de pensamiento, el consejo la reprime".

"Ahora que inicias realmente la práctica médica (momentos de verdad) con todo lo que esto implica, responsabilidades y gratificaciones; me atrevo a compartirte algunas reflexiones. Mis recomendaciones están lejos de ser verdades absolutas, pero estoy cierto, de que son sinceras y de que van acompañadas de algo que sólo se da con el paso del tiempo: experiencia".

"Las observaciones las enumero sólo como una forma de ir hilvanando las ideas, en la medida de que fueron surgiendo; el orden no necesariamente tiene que ver con su importancia, veamos:

1. Con los años confirmo, lo que ya se ha dicho: que lo primero que debe cuidar un médico es "no hacer daño". Yo agregaría, efectivamente, "no hacer daño y siempre ayudar".

2. Respeta a toda persona que veas, sin importar su condición social. Trata a toda mujer con especial cuidado, como si fuera tu madre o una hermana. Piensa que hubo una persona que tuvo confianza en ti, un esposo, un padre, un hijo.

3. Si no sabes algo, reconócelo claramente, pero acuérdate que está en ti, involucrarte en la búsqueda de la solución de los problemas, la gente pide ayuda, no que lo sepas todo. De acuerdo a la circunstancia, pregunta, estudia, consulta, o refiere el caso a alguien más calificado.

4. Aprende a guardar una confidencia.

5. ¿Qué súplica se esconde entre la gente? Un deseo ferviente de amabilidad y gentileza.

6. Actúa con tacto, cultiva la prudencia.

7. Cuida tu apariencia. El médico no sólo debe ser médico, sino parecer médico. Debes siempre ser un ejemplo de pulcritud, de orden, de limpieza.

8. Fijado un valor por tu trabajo, no actúes como si estuvieras en un mercado. Se justo o de plano, si la situación lo pide: haz caridad.

9. Acuérdate que un consultorio no es sólo un sitio para ver pacientes, sino también, un espacio para el estudio y la reflexión.

10. Aprende a escuchar. He observado que una de las cosas que más necesita la gente es que alguien los escuche. No prejuzgues, escucha y vuelve a escuchar, detrás de lo que aparentan las personas, hay muchas sorpresas.

11. No hagas cosas a ningún precio que comprometan tu conciencia. Es difícil decir no, pero te aseguro que vivirás más tranquilo y en paz.

12. Hay un tiempo para todo (trabajo, estudio, diversión etc.) la clave es concentrarse en lo que se hace, para obtener los mayores beneficios.

13. Cuida las palabras y el cómo las expresas.

14. Fomenta en tu persona cualidades facilitadoras. Valores que te hagan mejor médico, pero también mejor persona (puntualidad, lealtad, honestidad, justicia, confianza, comunicación, respeto etc.).

15. Busca siempre el equilibrio entre conocimiento y práctica. De que sirve aprender a leer música si no te atreves a tocar la melodía.

16. Aprende y enseña. Aprender es mantenerse joven, enseñar es trascender.

17. No olvides que antes que médico, eres un ser humano, no descuides los demás aspectos (familia, salud, amigos). Recuerda que todo lo que vale la pena en esta vida, requiere esfuerzo, atención, cuidados y sacrificios.

18. Servir y después de todo, SERVIR. Dar y después de todo, DAR.

19. Algunas cosas prácticas. Estudia y lee, lee, y lee. Aprovechar los conocimientos y experiencias propios es inteligente, aprovechar los conocimientos y experiencias de otros es sabio. Pregunta al que sabe, ten a la mano a ese amigo que se llama libro, en donde puedas aclarar una duda, confirmar un diagnóstico, repasar un procedimiento, consultar un tratamiento. SIEMPRE, así, con mayúsculas, investiga antecedentes de alergia. Cultiva la templanza y la objetividad, sobre todo, ante una emergencia. Si un paciente se ve mal, no lo abandones, mantenlo en observación, intérnalo.

20. Recuerda que la mayoría de los errores no son por falta de conocimiento, sino por omisiones simples en el estudio del paciente. Respeta el método científico que encierra una buena historia clínica.

21. Sonríe, nada puede ser tan serio o tan solemne como para ocultar una sonrisa. Diviértete, descansa, haz ejercicio, cuida la amistad.

Estimado Carlos, estos renglones podrían nunca terminar, sólo he querido compartir contigo humildemente algunas observaciones, espero te sean útiles, por otro lado, creo que la vida del médico no es tan simple como para resolverla con un instructivo, cada quien escribe su historia, espero te vaya bien con la tuya. Es mi deseo sincero que encuentres un adecuado cauce a tu vocación y que logres finalmente una vida profesional plena".

He vuelto a leer la carta y la comparto con ustedes. La sencillez de sus conceptos vuelven a dimensionarse a través del tiempo. Siempre he creído que es la suma de acciones de la gente común, que vive su tiempo y se esfuerza en la medida de su circunstancia, lo que cambia al mundo.

A veces me detengo y me envuelve su recuerdo. El corazón agradecido, al cual Cicerón denominó al padre de todas las virtudes, da lugar, pensando en él, a una palabra que lo abarca todo: Gracias.

El día que murió, sentí un profundo pesar. El influyó determinadamente en lo que hago y soy. Fue médico, fue maestro y fue mi padre también.

Dedico el presente artículo a los doctores José Antonio Lozano Villarreal, Virgilio Javier Lozano Leal y Leopoldo Figueroa García, como un reconocimiento personal a su elevada calidad humana y profesional.

Correspondencia:
Dr. Carlos Zertuche Zuani
drcarlos_zertuche@hotmail.com

Información para los Autores

La revista AVANCES es el medio de publicación científica del Hospital San José Tec de Monterrey y de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y auspiciado por la Fundación Santos y De la Garza Evia en Monterrey, Nuevo León, México.

La revista AVANCES se publica tres veces al año y solamente recibe manuscritos originales de todas las áreas de la medicina clínica, la investigación básica en bio-medicina y la educación médica.

Todos los trabajos enviados deberán de apegarse a los formatos que se describen abajo, y serán sujetos a revisión por expertos y por el Comité Editorial para dictaminar su aceptación.

La revista AVANCES considerará las contribuciones en las siguientes secciones:
- Artículos originales
- Artículos de revisión
- Casos clínicos
- Casos clínico-patológicos
- Cartas al editor

REQUISITOS COMUNES A TODOS LOS MANUSCRITOS

Todos los manuscritos se deberán enviar por triplicado, incluyendo tablas y figuras. Los manuscritos deberán estar escritos correctamente en lengua española (castellano).

El texto deberá estar escrito a máquina o en impresora, con un tipo de letra no menor a "Times New Roman" a 12 picas, a doble espacio, en hojas de papel blanco bond tamaño carta, con márgenes de cuando menos 25 mm. (1 pulgada), utilizando un solo lado de la hoja y comenzando cada una de las secciones en página nueva.

El resumen, el texto, los reconocimientos y agradecimientos, las referencias, tablas, figuras y pies de figuras deberán estar en hojas por separado.

Se numerarán las páginas en forma consecutiva comenzando con la página frontal, y se colocará el número en el extremo inferior derecho de cada página.

Todos los manuscritos deberán venir acompañados de una carta del autor principal dirigida al comité editorial de la revista AVANCES, solicitando la revisión y, en su caso, la publicación del manuscrito.

PÁGINA FRONTAL

Todos los manuscritos deberán contener una la página frontal que tendrá:
- Título completo del trabajo
- Nombre y apellido(s) de cada autor
- Adscripción: los departamentos institucionales en los cuales se realizó el trabajo, nombre y dirección actual del autor responsable de la correspondencia y al que se le solicitarán los reimpresos (corresponding author)
- Un título corto de no más de 40 caracteres, contando espacios y letras (running title)
- De 3 a 6 palabras clave para facilitar la inclusión en índices internacionales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Todas las referencias bibliográficas se presentarán de acuerdo con las indicaciones de la Reunión de Vancouver (Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas. Bol Of Sanit Panam 1989; 107: 422-437).

Se indicarán con números arábigos en forma consecutiva y en el orden en que aparecen por primera vez dentro del texto.
- En el caso de los artículos publicados en revistas periódicas aparecerán en la forma siguiente:

Somolinos-Palencia J. El exilio español y su aportación al estudio de la historia médica mexicana. Gac Méd Méx 1993;129:95-98.
- Las referencias a libros tendrán el siguiente modelo:

Aréchiga H, Somolinos J. Contribuciones mexicanas a la medicina moderna. Fondo de Cultura Económica. México, 1994.
- Las referencias a capítulos en libros aparecerán así:

Pasternak RC, Braunwald E. Acute myocardial infarction. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (Eds.) McGraw-Hill Inc. 12a. Edición New York, 1994, pp 1066-1077.

TABLAS

Deberán presentarse a doble espacio, numeradas en forma consecutiva con caracteres arábigos en el orden citado dentro del texto, con los títulos en la parte superior y el significado de las abreviaturas, así como las notas explicativas al pie.

FIGURAS, GRÁFICAS E ILUSTRACIONES

Deberán ser profesionales y fotografiados en papel adecuado de 127 x 173 mm. (5 x 7 pulgadas). El tamaño de las letras, números, símbolos, etc. deberán permitir una reducción sin que se pierda la nitidez. Cada figura deberá estar marcada al reverso con lápiz blando para indicar su número, el apellido del primer autor, y con una flecha que señale la parte superior, para facilitar su correcta orientación.

Las fotografías de medio tono deberán ser de excelente calidad y contrastes adecuados, y se enviarán sin ser montadas. No se aceptarán copias en blanco y negro de fotos en color. Sólo podrán aceptarse un máximo de seis fotografías por artículo. Para la publicación de ilustraciones a color, los autores deberán aceptar el costo que cotice la imprenta.

Los pies de figura aparecerán escritos a doble espacio, en hoja aparte, con numeración arábiga. Se explicará cualquier simbología y se mencionarán los métodos de tinción y/o la escala en las figuras que lo requieran.

REQUISITOS ESPECÍFICOS

Artículos originales

Resumen

Se presentará en un máximo de 2000 palabras, e indicará el propósito de la investigación, los procedimientos básicos (selección de la muestra, de los métodos analíticos y observacionales); principales hallazgos (datos concretos y en lo posible su significancia estadística), así como las conclusiones relevantes.

Introducción
Deberá incluir los antecedentes, el planteamiento del problema y el objetivo del estudio en una redacción libre y continua debidamente sustentada en la bibliografía.

Material y métodos
Se señalarán claramente las características de la muestra, los métodos o descripción de procesos empleados con las referencias pertinentes, en tal forma que la lectura de este capítulo permita a otros investigadores, realizar estudios similares. Los métodos estadísticos empleados, cuando los hubiere, deberán señalarse claramente con la referencia correspondiente.

Resultados
Deberá incluir los hallazgos importantes del estudio, comparándolos con las figuras o gráficas estrictamente necesarias y que amplíen la información vertida en el texto.

Discusión
Deberán de contrastarse los resultados con lo informado en la literatura y con los objetivos e hipótesis planteados en el trabajo.

Conclusión
Cuando aplique. Deberá formular recomendaciones finales basadas en los resultados del trabajo de investigación.

Artículos de revisión
Estos serán sobre un tema de actualidad o de relevancia médica o educativa, escrita por una persona con suficiente dominio del área sobre la cual se realice el artículo.
Las secciones y subtítulos serán de acuerdo con el criterio del autor. Su extensión máxima será de 20 cuartillas.
Las figuras y/o ilustraciones deberán ser las estrictamente necesarias, no siendo más de seis, la bibliografía deberá ser suficiente y adecuada y en la forma antes mencionada. Se recomienda que el número no sea menor de 50 citas para este tipo de artículos.

Casos clínico-patológicos
Esta sección tiene el propósito de contribuir al proceso de la educación médica continua. Los manuscritos deberán contener la exposición y discusión de un caso clínico relevante y su correlación con los hallazgos patológicos, imagenológicos o moleculares que fundamenten el diagnóstico final.
En un máximo de 10 cuartillas se hará la presentación del caso, la historia clínica y los estudios de laboratorio, imagenología y registros eléctricos; la discusión clínica incluyendo el diagnóstico diferencial; la presentación de los hallazgos macroscópicos, microscópicos y en su caso, bacteriológicos y moleculares que fundamenten el diagnóstico final; la correlación clínico patológica y las referencias bibliográficas así como las lecturas recomendadas. Se podrán incluir un máximo de cinco ilustraciones (tablas, gráficas y/o fotografías) (se requieren originales) que se refieran a los datos clínicos, imagenológicos, de laboratorio y a los resultados del estudio anatomopatológico.

Casos clínicos
Deberán constar de introducción, presentación del caso, discusión, ilustraciones y/o imágenes y bibliografía, con una extensión máxima de 10 cuartillas.

Cartas al editor
Pueden tratar sobre temas relacionados con manuscritos publicados previamente o con temas científicos del ámbito de interés de la revista AVANCES.
Tendrán una extensión de una cuartilla y media como máximo. Se permite una figura o tabla y no más de 10 referencias bibliográficas.
En caso de tratarse de comentarios sobre algún trabajo publicado, y si el tiempo lo permite, se buscará enviar la carta al autor de trabajo original para que, en caso de que este lo considere, se pueda publicar, al mismo tiempo, un comentario de este autor.

Proceso de Publicación
Se notificará a los autores de la recepción su trabajo y se les comunicará el número interno de seguimiento del manuscrito.
El costo de la publicación de fotografías o cualquier imagen en color será por cuenta del autor. Una vez que los trabajos sean aceptados para su publicación, se le notificará al autor principal. Inmediatamente previo a la impresión, se le harán llegar al autor principal copias del formato final del trabajo para su corrección. En caso de no recibir corrección alguna, se procederá a su publicación.

Enviar los trabajos a:
REVISTA AVANCES
OFICINA EDITORIAL
Hospital San José Tec de Monterrey
Av. Morones Prieto No. 3000 Pte.
Col. Los Doctores, Monterrey,
Nuevo León. México 64710
Teléfono: (81) 83471010, ext. 2577
e-mail:avances@hsj.com.mx